



LINEE GUIDA

PROFILASSI E TRATTAMENTO DELLA

GRAFT VERSUS HOST DISEASE

ACUTA E CRONICA

Versione 1.2024



Linea guida pubblicata nel Sistema Nazionale Linee Guida
Roma, 14 novembre 2024

Sommario

ACRONIMI	4
ABSTRACT	6
TABELLA RIASSUNTIVA DELLE RACCOMANDAZIONI.....	6
<i>QUESITO 1A - PTCY per MRD</i>	6
<i>QUESITO 1B – PTCY per MUD</i>	7
<i>QUESITO 2 – Ruxolitinib per SR-aGVHD</i>	7
<i>QUESITO 3 – ECP per SR-aGVHD</i>	8
<i>QUESITO 4 – Anti-TNF-alfa per SR-aGVHD</i>	8
<i>QUESITO 5 – MMF per SR-aGVHD</i>	9
<i>QUESITO 6 – Ruxolitinib per SR-cGVHD</i>	9
<i>QUESITO 7 – ECP per SR-cGVHD</i>	9
FLOW-CHART	11
LINEE GUIDA GVHD	12
OBIETTIVI E SCOPO.....	12
<i>A chi sono destinate queste linee guida</i>	12
<i>Come usare queste linee guida</i>	13
<i>Gradazione della qualità delle prove e interpretazione delle raccomandazioni</i>	13
INTRODUZIONE.....	16
<i>Descrizione del problema</i>	16
RACCOMANDAZIONI.....	17
<i>Profilassi della GVHD</i>	17
<i>Farmaci immunosoppressori</i>	17
<i>QUESITO 1A - PTCY per MRD</i>	20
<i>QUESITO 1B – PTCY per MUD</i>	23
<i>Terapia della GVHD acuta</i>	25
<i>Indagini diagnostiche aGVHD</i>	25

<i>Terapia di prima linea aGVHD</i>	25
<i>QUESITO 2 – Ruxolitinib per SR-aGVHD</i>	27
<i>QUESITO 3 – ECP per SR-aGVHD</i>	28
<i>QUESITO 4 – Anti-TNF-alfa per SR-aGVHD</i>	30
<i>QUESITO 5 – MMF per SR-aGVHD</i>	31
<i>Terapia della SR-aGVHD refrattaria a Ruxolitinib e/o ECP</i>	32
<i>Terapia della GVHD cronica</i>	32
<i>Avvio del trattamento per cGVHD</i>	32
<i>Terapia di prima linea per cGVHD</i>	32
<i>QUESITO 6 – Ruxolitinib per SR-cGVHD</i>	34
<i>QUESITO 7 – ECP per SR-cGVHD</i>	35
<i>Terapia della SR-cGVHD refrattaria a Ruxolitinib ed ECP</i>	36
METODI	38
<i>Composizione del panel</i>	38
<i>Interazione del panel e processi</i>	41
<i>Dichiarazione e gestione dei conflitti di interesse</i>	41
<i>Aspetti medico-legali</i>	42
<i>Indicazioni di buona pratica clinica e procedure</i>	43
<i>Valutazione delle evidenze e sviluppo delle raccomandazioni cliniche</i>	43
<i>Identificazione di linee guida di elevata qualità metodologica e selezione della linea guida di riferimento</i>	45
<i>Approvazione delle raccomandazioni dei quesiti clinici</i>	46
<i>Valutazione degli EtD, integrazione dell'evidenza e formulazione delle raccomandazioni</i>	46
<i>Revisione esterna del documento</i>	47
PROGRAMMA DI AGGIORNAMENTO DELLA LINEA GUIDA	48
ADATTAMENTO LOCALE DELLA LINEA GUIDA	48
DISSEMINAZIONE, IMPLEMENTAZIONE E MONITORAGGIO	49
DICHIARAZIONI DEL PRODUTTORE DELLE LG	51
APPENDICI	52

TABELLE GRADE: EVIDENCE PROFILE E EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK.....	53
<i>QUESITO 1A</i>	54
<i>QUESITO 1B</i>	62
<i>QUESITO 2</i>	84
<i>QUESITO 3</i>	92
<i>QUESITO 4</i>	101
<i>QUESITO 5</i>	110
<i>QUESITO 6</i>	118
<i>QUESITO 7</i>	128
STRATEGIA DI RICERCA E PRISMA FLOW DI SELEZIONE DEGLI STUDI	136
PROCESSO DI CONSENSO DELLE RACCOMANDAZIONI NON-GRADE.....	139
CONFLITTI DI INTERESSE	143
RIFERIMENTI.....	152

Acronimi

BAT	Best Available Therapy – Migliore terapia disponibile
BMT	Bone Marrow Transplant – Trapianto di midollo osseo
BOS	Bronchiolitis Obliterans Syndrome - Sindrome da bronchiolite obliterante
CNI	Calcineurin Inhibitor – Inibitore della calcineurina
COI	Conflict of Interest - Conflitto di interesse
CSE	Cellule Staminali Emopoietiche
ECP	Extracorporeal Photopheresis – Fotoaferesi extracorporea
EtD	Evidence to Decision
EFS	Event-free Survival - Sopravvivenza libera da eventi
FFS	Failure-free Survival - Sopravvivenza libera da fallimento (del trattamento)
GRFS	Graft-Relapse-free Survival – Sopravvivenza libera da GVHD e da recidiva
GVHD	Graft-versus-host Disease – Malattia del trapianto contro l’ospite
HR	Hazard Ratio
Hb	Emoglobina
HCT-CI	Hematopoietic Cell Transplantation Comorbidity Index – Indice di comorbità per il trapianto di cellule emopoietiche
IBP	Indicazione di Buona Pratica clinica
IS	Immunosoppressione
LDH	Lattato Deidrogenasi
LG	Linea Guida
MDC	Mezzo di Contrasto
MRD	Matched Related Donor - Donatore familiare HLA compatibile
MTX	Methotrexate
MUD	Matched Unrelated Donor - Donatore non correlato HLA compatibile
mMUD	misMatched Unrelated Donor - Donatore non correlato parzialmente compatibile
NMA	Network Meta-Analysis
NRM	Non-Relapse Mortality - Mortalità non legata a recidiva
OR	Odds Ratio

OS	Overall Survival - Sopravvivenza globale
PBSC	Peripheral Blood Stem Cells – Cellule staminali del sangue periferico
PET	Positron Emission Tomography - Tomoscintigrafia globale corporea ad emissione di positroni
PICO	Population Intervention Comparison Outcome
PFS	Progression-free Survival - Tempo libero da progressione
PS	Performance Status
PTCY	Post-transplant Cyclophosphamide - Ciclofosfamide post-trapianto
ATG	Anti-thymocyte Globulin - Globulina anti-timocita (di coniglio)
RC	Remissione Completa
RP	Remissione Parziale
RS	Revisione Sistemica
SCT	Stem cell transplantation - Trapianto di cellule staminali
SR-aGVHD	Steroid-Refractory acute GVHD – GVHD acuta refrattaria agli steroidi
SR-cGVHD	Steroid-Refractory chronic GVHD – GVHD cronica refrattaria agli steroidi
TRM	Treatment-related mortality - Mortalità correlata al trattamento

Abstract

Le seguenti linee guida rappresentano un adattamento delle LG EBMT sulla GVHD del 2020 e 2024^{1,2} utilizzando un approccio GRADE – ADOLOPMENT.

Tabella riassuntiva delle raccomandazioni

QUESITO 1A - PTCY per MRD

1. È preferibile usare una profilassi con PTCY rispetto ad una profilassi con ATG in riceventi un trapianto allogenico da donatore familiare compatibile?
2. Nel caso ATG non sia disponibile o sia controindicata, è preferibile usare una profilassi con PTCY rispetto ad una profilassi senza PTCY né ATG in riceventi un trapianto allogenico da donatore familiare compatibile?

RACCOMANDAZIONE 1A

1. Il panel suggerisce di utilizzare ATG rispetto a PTCY come profilassi della GVHD nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico da donatore familiare compatibile con un alto rischio di GVHD.
2. Nel caso ATG non sia disponibile o sia controindicata, il panel raccomanda di usare PTCY come profilassi della GVHD rispetto all'immunosoppressione senza PTCY né ATG per i riceventi un trapianto allogenico da donatore familiare compatibile.

Nei pazienti pediatrici affetti da neoplasia ematologica che ricevono un trapianto da donatore familiare HLA-compatibile l'ATG non viene in genere utilizzata, soprattutto in caso di impiego di cellule staminali midollari. Non vi sono invece dati sufficienti per raccomandare l'utilizzo di PTCY in questa fascia di popolazione.

QUESITO 1B – PTCY per MUD

1. È preferibile usare una profilassi con PTCY rispetto ad una profilassi con ATG in riceventi di un trapianto allogenico da donatore non familiare compatibile?
2. È preferibile usare una profilassi con PTCY o con ATG rispetto ad una profilassi senza PTCY né ATG in riceventi di un trapianto allogenico da donatore non familiare compatibile?

RACCOMANDAZIONE 1B

Nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico da donatore non familiare compatibile:

1. è raccomandato indifferentemente l'uso di ATG (Thymoglobulin® o Grafalon®) o PTCY come profilassi della GVHD
2. Una profilassi della GVHD con PTCY o con ATG è raccomandata rispetto alla profilassi senza ATG o PTCY.

Nei pazienti pediatrici affetti da neoplasia maligna è raccomandato l'utilizzo di ATG; non ci sono al momento dati sufficienti per raccomandare l'utilizzo routinario di PTCY.

QUESITO 2 – Ruxolitinib per SR-aGVHD

È preferibile usare Ruxolitinib rispetto all'aggiunta di immunosoppressori in pazienti adulti e pediatrici > 12 anni con GVHD acuta refrattaria allo steroide?

RACCOMANDAZIONE 2

Nei pazienti adulti e pediatrici > 12 anni con GVHD acuta refrattaria allo steroide, il panel raccomanda Ruxolitinib come il trattamento di scelta.

Nota: Si suggerisce cautela nell'uso di Ruxolitinib in pazienti con citopenia severa o infezioni gravi non controllate, considerato il profilo di tossicità di questo farmaco

QUESITO 3 – ECP per SR-aGVHD

È preferibile usare ECP rispetto all'aggiunta di immunosoppressori in pazienti con GVHD acuta refrattaria allo steroide?

NOTE: tale quesito è stato adottato dalle LG SIDEM-GITMO “Il trattamento della graft-versus-host disease (GvHD) con terapie extracorporee non farmacologiche”

RACCOMANDAZIONE 3

Il panel raccomanda l'ECP rispetto all'aggiunta di altri immunosoppressori come opzione di trattamento in seconda linea e successive nella GvHD acuta refrattaria.

QUESITO 4 – Anti-TNF-alfa per SR-aGVHD

È preferibile usare gli agenti anti-TNF alfa in aggiunta agli altri immunosoppressori in pazienti con GVHD acuta refrattaria allo steroide?

RACCOMANDAZIONE 4

In pazienti con GVHD acuta refrattaria allo steroide il panel suggerisce di usare indifferentemente agenti anti-TNF alfa o altri immunosoppressori come terapia di III linea, o in II linea nel caso in cui non sia possibile utilizzare Ruxolitinib.

QUESITO 5 – MMF per SR-aGVHD

È preferibile usare MMF in aggiunta agli altri immunosoppressori in pazienti con GVHD acuta refrattaria allo steroide?

RACCOMANDAZIONE 5

In pazienti con GVHD acuta refrattaria allo steroide il panel suggerisce di usare indifferentemente MMF o altri immunosoppressori come terapia di III linea, o in II linea nel caso in cui non sia possibile utilizzare Ruxolitinib.

QUESITO 6 – Ruxolitinib per SR-cGVHD

È preferibile usare Ruxolitinib rispetto all'aggiunta di immunosoppressori in pazienti adulti e pediatrici > 12 anni con GVHD cronica refrattaria allo steroide?

RACCOMANDAZIONE 6

Nei pazienti adulti e pediatrici > 12 anni con GVHD cronica refrattaria allo steroide, il panel raccomanda Ruxolitinib come il trattamento di scelta

NOTE: le percentuali di risposta a Ruxolitinib sono inferiori nella cGVHD polmonare, ma l'efficacia relativa di Ruxolitinib è conservata.

Si suggerisce cautela nell'uso di Ruxolitinib in pazienti con citopenia severa o infezioni gravi non controllate, considerato il profilo di tossicità di questo farmaco

QUESITO 7 – ECP per SR-cGVHD

È preferibile usare ECP rispetto all'aggiunta di immunosoppressori in pazienti con GVHD cronica refrattaria allo steroide?

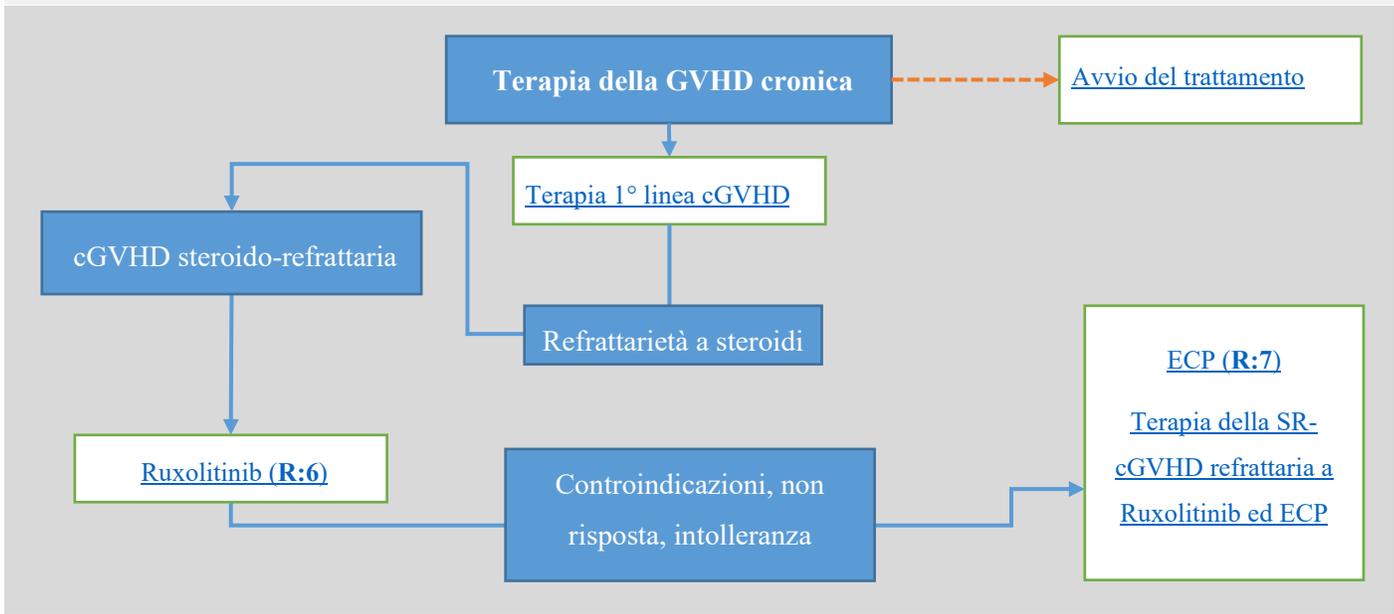
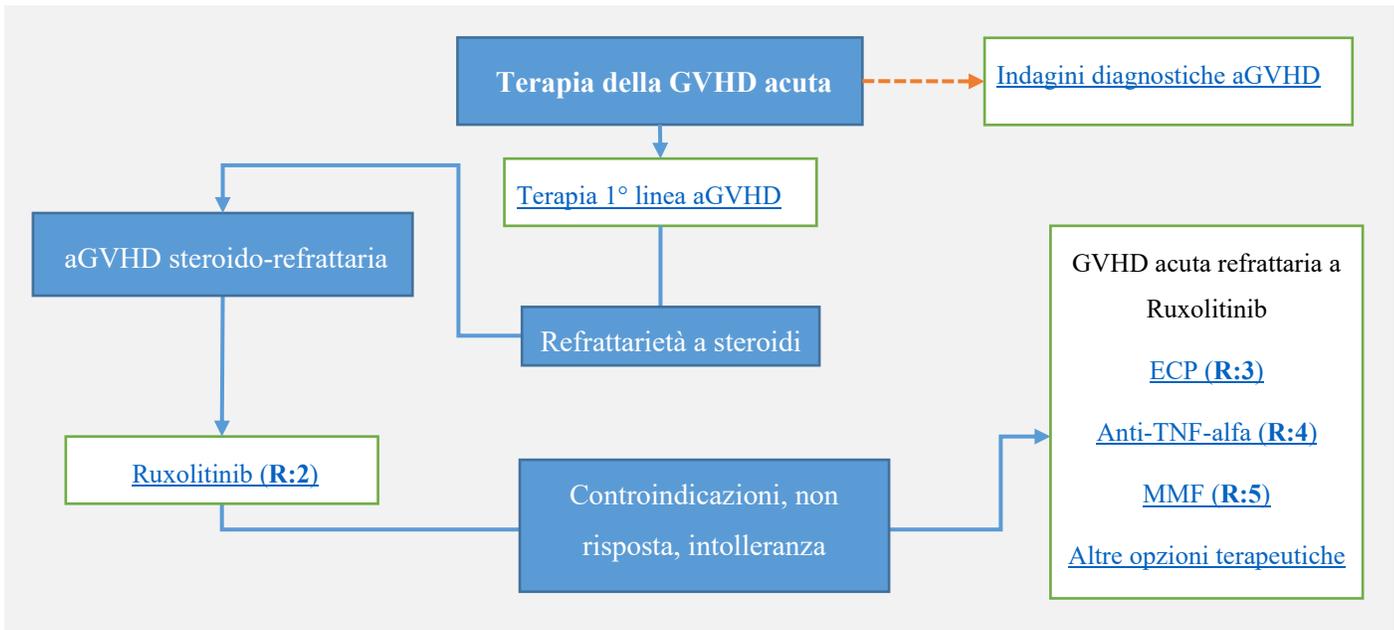
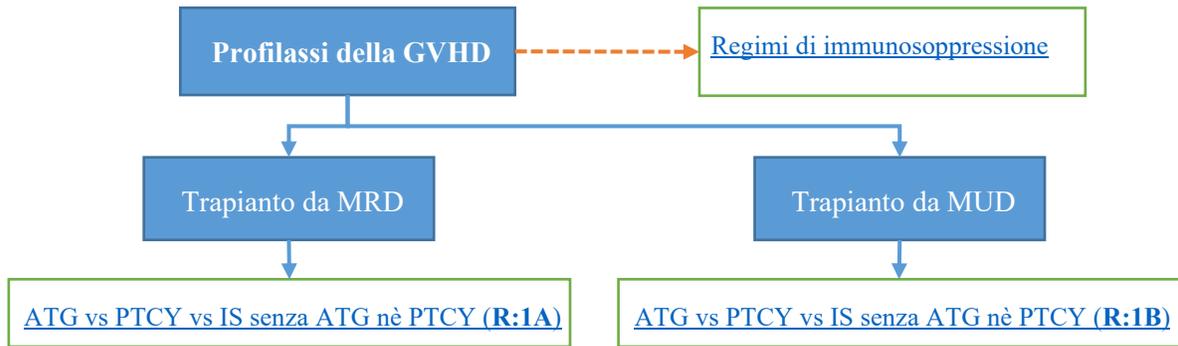
NOTE: tale quesito è stato adottato dalle LG SIDEM-GITMO “Il trattamento della graft-versus-host disease (GvHD) con terapie extracorporee non farmacologiche”⁷⁹

RACCOMANDAZIONE 7

L' ECP è una delle opzioni raccomandate in seconda linea e successive nella terapia della GvHD cronica refrattaria.

Flow-chart

R: indica la raccomandazione GRADE corrispondente



Linee guida GVHD

Obiettivi e scopo

Lo scopo di queste linee guida è di produrre raccomandazioni cliniche riguardo alla profilassi e alla terapia della Graft-versus-Host Disease (GVHD) nei pazienti adulti e pediatrici.

La GVHD è la reazione immunitaria esercitata dalle cellule trapiantate (provenienti dal donatore) nei confronti dei tessuti della persona che le riceve (ricevente). Rappresenta la principale causa di insuccesso del trapianto allogenico di cellule staminali emopoietiche. La sua frequenza e gravità aumentano in base al grado di diversità genetica tra donatore e ricevente.

A causa del numero limitato di studi clinici controllati su larga scala, esiste una notevole variabilità negli approcci di gestione della GVHD.

Obiettivo principale di queste linee guida è fornire raccomandazioni sugli interventi di profilassi e trattamento della GVHD che, in base alla revisione sistematica e alla valutazione critica delle evidenze oggi disponibili, si ritenga possano avere il migliore impatto sul paziente degli interventi di profilassi e trattamento della GVHD in termini degli outcomes più rilevanti.

A chi sono destinate queste linee guida

La prospettiva della linea guida è quella del Sistema Sanitario Nazionale (SSN) e i destinatari sono gli operatori sanitari coinvolti, gli stakeholder ed i pazienti. In particolare tale LG si rivolge agli specialisti che prestano assistenza nei reparti di ematologia e pediatria e che sono coinvolti nella gestione delle complicanze del trapianto allogenico di CSE.

Come usare queste linee guida

Il documento è stato organizzato in due sezioni:

- a) una sezione principale che riporta i metodi del processo di sviluppo della LG e, per ciascun quesito formulato dal panel, i risultati della ricerca bibliografica, la valutazione della qualità degli studi considerati e le raccomandazioni prodotte.
- b) le appendici che riportano:
 - o la selezione e la votazione degli outcomes
 - o le tabelle di evidenza che riassumono la qualità delle prove per ogni esito considerato dal panel e gli Evidence to Decision Framework (EtD) in cui vengono esaminati i seguenti domini: bilancio tra effetti desiderabili ed indesiderabili, risorse necessarie, costo efficacia, equità, accettabilità e fattibilità
 - o la dichiarazione dei conflitti di interesse per ogni partecipante del panel e dei revisori esterni

Gradazione della qualità delle prove e interpretazione delle raccomandazioni

Per segnalare l'applicazione del metodo GRADE per lo sviluppo della raccomandazione, è stata utilizzata una formattazione specifica: lo sfondo del testo è azzurro nella parte del quesito e grigio nella parte della raccomandazione. Le raccomandazioni sono inoltre corredate dalla gradazione della qualità delle evidenze e dalla forza della raccomandazione, la cui interpretazione è di seguito esplicitata.

GRADAZIONE DELLA QUALITÀ DELLE PROVE

- QUALITÀ ALTA: Alto grado di confidenza nei risultati. È molto improbabile che ulteriori studi possano cambiare la fiducia nella stima dell'effetto
- QUALITÀ MODERATA: Discreto grado di confidenza nei risultati. È possibile che ulteriori studi possano confermare o cambiare la fiducia nella stima dell'effetto
- QUALITÀ BASSA: I risultati sono poco attendibili. È necessaria ulteriore ricerca per ottenere stime affidabili sugli effetti positivi e negativi dell'intervento.

- **QUALITÀ MOLTO BASSA:** I dati esaminati sono inaffidabili. Non è possibile fare affidamento sulle stime dell'effetto attualmente disponibili.

INTERPRETAZIONE DELLE RACCOMANDAZIONI

Il metodo GRADE esprime la forza delle raccomandazioni individuando 4 categorie mutuamente esclusive: “forte” e “debole”, a favore (positiva) o contro (negativa) l'uso di uno specifico intervento.

La forza della raccomandazione riflette la confidenza del panel nel giudicare che, per un particolare intervento, gli effetti benefici superino gli effetti indesiderabili (o viceversa per raccomandazioni negative).

Raccomandazione forte

- per i **clinici**: la maggior parte dei pazienti dovrebbe ricevere l'intervento raccomandato;
- per i **pazienti**: la quasi totalità dei pazienti correttamente informati si comporterà secondo quanto raccomandato e solo una piccola parte sceglierà diversamente;
- per i **decisori**: la raccomandazione può essere adottata per l'utilizzo delle risorse.

Raccomandazione condizionale (debole)

- per i **clinici**: dovrebbero considerare in modo completo e attento valori e preferenze dei pazienti che possono influenzare la scelta;
- per i **pazienti**: una buona parte dei pazienti correttamente informati si comporterà secondo quanto raccomandato ma una buona percentuale sceglierà diversamente;
- per i **decisori**: è necessario sviluppare discussione e coinvolgimento degli stakeholder

Per la formulazione di raccomandazioni “forti” e “condizionali” (a favore o contro), si è concordato di usare espressioni standard quali:

- Si raccomanda di utilizzare (raccomandazione “a favore forte”)
- Si suggerisce di utilizzare (raccomandazione “a favore condizionale”)

- Si suggerisce di non utilizzare (raccomandazione “contro condizionale”)
- Si raccomanda di non utilizzare (raccomandazione “contro forte”)

Introduzione

Descrizione del problema

Una delle principali sfide cliniche del trapianto allogenico di cellule staminali è l'intrinseca morbidità e mortalità associata al trattamento, di cui la GVHD rappresenta il fattore più rilevante. Per rispondere a questa esigenza medica e armonizzare la pratica clinica, nel 2014 un gruppo di lavoro congiunto EBMT-ELN ha pubblicato raccomandazioni sulla gestione della GVHD; tali raccomandazioni sono state estesamente aggiornate dall'EBMT nel 2019 e pubblicate all'inizio del 2020. Da allora tuttavia sono diventate disponibili nuove opzioni di trattamento della GVHD, con l'introduzione da parte delle agenzie regolatorie di farmaci come il ruxolitinib e il belumosudil. Inoltre, negli ultimi anni si è assistito a un importante rinnovamento delle strategie di prevenzione della GVHD: la Ciclofosfamide somministrata dopo il trapianto allogenico (post-transplant cyclophosphamide [PTCy]) è sempre più utilizzata in varie piattaforme di trapianto. L'EBMT ha pertanto deciso di aggiornare le raccomandazioni sulla gestione della GVHD nel 2022, le quali sono state recentemente pubblicate.

Per quanto riguarda la popolazione pediatrica, verrà fatto riferimento esclusivamente ai pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali emopoietiche per patologie maligne.

Raccomandazioni

Profilassi della GVHD

PROCEDURE - INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

Farmaci immunosoppressori

1. Nei pazienti adulti la profilassi della GVHD per un trapianto da donatore familiare o da registro HLA-compatibile deve includere un inibitore della calcineurina e un antimetabolita. Nei pazienti pediatrici affetti da neoplasie ematologiche la profilassi della GvHD per un trapianto da donatore familiare compatibile si basa sull'utilizzo del solo inibitore della calcineurina; nel trapianto da donatore da registro HLA-compatibile la profilassi include anche l'utilizzo di un antimetabolita.
2. La scelta dell'inibitore della calcineurina (tacrolimus o ciclosporina) nella profilassi del trapianto da donatore familiare o da registro HLA-compatibile dovrebbe basarsi sull'esperienza del centro
3. Il metotrexate è l'antimetabolita raccomandato per i pazienti che ricevono un condizionamento mieloablativo
4. Il micofenolato mofetile può essere usato al posto del metotrexate per i pazienti che ricevono un condizionamento mieloablativo in caso di controindicazioni al metotrexate o per i pazienti che necessitano di un rapido attecchimento
5. Il micofenolato mofetile è l'antimetabolita raccomandato per i pazienti che ricevono un condizionamento non mieloablativo
6. L'ATG (Thymoglobulin o Grafalon) è raccomandata per prevenire la GVHD nei pazienti che ricevono un trapianto di cellule staminali da donatore da registro HLA-compatibile.
7. Nei pazienti adulti l'ATG è anche raccomandata per prevenire la GVHD nei pazienti che ricevono un trapianto da donatore familiare HLA-compatibile con cellule staminali da sangue periferico. Nei pazienti pediatrici affetti da neoplasie ematologiche che ricevono un trapianto da donatore familiare HLA-compatibile l'ATG non viene in genere utilizzata, soprattutto in caso di impiego di cellule staminali midollari.

Tali indicazioni sono state adottate o adattate dalle corrispondenti raccomandazioni riportate nelle LG EBMT 2020.¹

Per il processo di consenso elaborato all'interno del panel GITMO, si veda l'appendice "[Processo di consenso delle raccomandazioni non-GRADE](#)".

La profilassi della GVHD con inibitori della calcineurina, ciclosporina o tacrolimus, è stata considerata più o meno equivalente nella GVHD. Questa raccomandazione si basa su solide evidenze derivanti da studi randomizzati e da numerosi studi retrospettivi controllati che mostrano risultati simili in termini di GVHD e sopravvivenza con tacrolimus (più metotrexato) rispetto a ciclosporina (più metotrexato).^{3,4,5,6,7,8,9} Tuttavia l'uso della ciclosporina in Europa è stato sempre maggiore storicamente e solo una parte minore dei centri trapianto attualmente utilizza il tacrolimus. Sulla base di evidenze di alto livello, il panel EBMT 2020 ha raccomandato l'uso del metotrexato in combinazione con un inibitore della calcineurina nei pazienti che hanno ricevuto un condizionamento mieloablativo prima del trapianto allogenico per ridurre il rischio o la severità della GVHD. Meta-analisi e studi retrospettivi hanno riportato una prevalenza di GVHD di grado 3-4 più elevata dopo profilassi con micofenolato mofetile e inibitori della calcineurina rispetto al trattamento con metotrexato e un inibitore della calcineurina.^{10,11,12} Da notare che invece, in termini di GVHD 2-4 e di sopravvivenza, sono stati riportati risultati simili dopo la profilassi con un regime comprendente metotrexato e un inibitore della calcineurina rispetto a un regime con micofenolato mofetile e un inibitore della calcineurina.^{10,13,14} Al contrario, il livello di evidenza per raccomandazioni sul micofenolato mofetile rispetto al metotrexato nel condizionamento a dose ridotta o nel condizionamento non mieloablativo è basso. In questo contesto sono assenti evidenze comparative per il micofenolato mofetile rispetto al metotrexato. Tuttavia, secondo la pratica comune, il panel EBMT 2020 ha raccomandato un regime con micofenolato mofetile nei pazienti che ricevono un condizionamento non mieloablativo e un condizionamento a dose ridotta.

Nei pazienti pediatrici affetti da neoplasia ematologica sottoposti a trapianto da donatore familiare HLA-compatibile, la profilassi per la GvHD si basa unicamente sull'utilizzo di un inibitore delle calcineurine.^{15,16,17} Nei pazienti pediatrici che invece vengono sottoposti a trapianto da donatore da registro HLA-compatibile, la profilassi si basa sull'utilizzo di un inibitore delle calcineurine e di un antimetabolita (metotrexato).^{16,18}

Sulla base di studi retrospettivi che dimostrano che basse concentrazioni di ciclosporina nelle prime 4 settimane dopo il trapianto sono associate ad un aumento della frequenza di GVHD acuta^{19,20,21,22} e minor rischio di recidiva,²³ si raccomanda un attento monitoraggio con un test di laboratorio standard per mantenere, durante tale tempistica, una concentrazione sierica target di ciclosporina di 200–300 µg/L. Successivamente, le concentrazioni target di ciclosporina dovrebbero essere valutate bilanciando il rischio di GVHD e recidiva. Nel trapianto HLA-compatibile con rischio standard di GVHD, l'intervallo di concentrazione target di ciclosporina raccomandato fino a 3 mesi dopo il trapianto è 100-200 µg/L (quando si usa la somministrazione di due dosi giornaliere).^{24,25} Generalmente si consiglia di sospendere la terapia immunosoppressiva entro 6 mesi dal trapianto; tuttavia, la riduzione graduale precoce degli inibitori della calcineurina (p. es., entro 60 giorni) può essere vantaggiosa nei pazienti con leucemia ad alto rischio, soprattutto nel setting pediatrico.^{16,26,27,28,29} Pertanto, la riduzione graduale della dose dei farmaci immunosoppressori deve essere adattata in base al rischio di recidiva di ciascun paziente, al chimerismo delle cellule T e alla presenza o assenza di GVHD. Se non è presente GVHD, la dose viene ridotta gradualmente dai 3 mesi in poi. Si raccomanda una riduzione graduale più rapida se il rischio di recidiva è alto e se la sorgente di CSE è il midollo. La dose non viene ridotta gradualmente finché sono presenti segni di GVHD acuta o cronica, ad eccezione della GVHD cutanea acuta lieve. In caso di malattia persistente o recidiva e assenza di GVHD, la dose di ciclosporina o tacrolimus può essere ridotta più rapidamente e sospesa più precocemente.

La durata più comune della profilassi con micofenolato mofetile è di circa 30 giorni nei donatori compatibili e di 2-3 mesi nei trapianti di donatori parzialmente compatibili; tuttavia, la durata del trattamento deve essere adattata in base al rischio di recidiva e di GVHD del paziente (i.e. discrepanza tra sesso, dose di cellule T infuse). Nei casi di malattia persistente o di recidiva e assenza di GVHD, si potrebbe prendere in considerazione la sospensione anticipata del trattamento con micofenolato mofetile.

L'ATG dovrebbe essere utilizzata per la profilassi della GVHD sulla base di evidenze di alto livello che mostrano una riduzione della GVHD cronica, sia nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico da MUD,^{30,31,32} sia nei pazienti sottoposti a trapianto di cellule staminali allogeniche da MRD.^{32,33,34,35}

Nei pazienti pediatrici affetti da neoplasie ematologiche che ricevono un trapianto da donatore familiare HLA-compatibile il siero antilinfocitario non viene in genere utilizzato, soprattutto in caso di impiego di cellule staminali midollari. Al contrario, nei pazienti pediatrici che vengono sottoposti a trapianto da donatore volontario HLA-compatibile, l'utilizzo di ATG è fortemente raccomandato. Il tipo, la dose e la durata del trattamento con ATG sono oggetto di controversia perché non sono sufficientemente disponibili evidenze dirette che hanno confrontato le varie modalità d'uso. Le formulazioni raccomandate come profilassi della GVHD includono Grafalon (Neovii, San Gallo, Svizzera) o Thymoglobulin (Sanofi, Parigi, Francia),^{30,31,33,34,36} le dosi totali raccomandate sono, per ATG Grafalon, 30 mg/kg per trapianto da donatore familiare e 60 mg/kg per trapianto da donatore da registro. Tuttavia, l'uso di dosi più basse (15-30 mg/kg) si è rivelato efficace in studi non randomizzati. Nel paziente pediatrico la dose preferita è 15 mg/kg.³⁷ La dose totale raccomandata di ATG Thymoglobulin varia da 2,5–5 mg/kg nei trapianti da donatore familiare compatibile a 4,5–6 mg/kg nei trapianti da donatore non familiare; dosi più elevate sono associate a un rischio maggiore di complicanze infettive.^{32,36,38} Anche i tempi e la durata della somministrazione di ATG potrebbero influenzarne l'efficacia. Tuttavia, poiché non esistono dati solidi, non è possibile fornire raccomandazioni formali sui tempi di somministrazione di ATG. È comunque evidente che tutti gli studi prospettici randomizzati con ATG, sia Thymoglobulin o Grafalon, nonostante differenze di dose e di donatori, hanno dimostrato un effetto protettivo sulla GvHD acuta ed in particolare, in modo molto significativo sulla GvHD cronica.^{31,32,33,34,39}

QUESITO 1A - PTCY per MRD

1. È preferibile usare una profilassi con PTCY rispetto ad una profilassi con ATG in riceventi un trapianto allogenico da donatore familiare compatibile?
2. Nel caso ATG non sia disponibile o sia controindicata, è preferibile usare una profilassi con PTCY rispetto ad una profilassi senza PTCY né ATG in riceventi un trapianto allogenico da donatore familiare compatibile?

RACCOMANDAZIONE 1A

1. Il panel suggerisce di utilizzare ATG rispetto a PTCY come profilassi della GVHD nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico da donatore familiare compatibile con un alto rischio di GVHD.
2. Nel caso ATG non sia disponibile o sia controindicata, il panel raccomanda di usare PTCY come profilassi della GVHD rispetto all'immunosoppressione senza PTCY né ATG per i riceventi un trapianto allogenico da donatore familiare compatibile.

Nei pazienti pediatrici affetti da neoplasia ematologica che ricevono un trapianto da donatore familiare HLA-compatibile l'ATG non viene in genere utilizzata, soprattutto in caso di impiego di cellule staminali midollari. Non vi sono invece dati sufficienti per raccomandare l'utilizzo di PTCY in questa fascia di popolazione.

SINTESI DELL'EVIDENZA

Quattro studi randomizzati che hanno confrontato la profilassi con PTCY rispetto a una profilassi senza PTCY né ATG includevano pazienti sottoposti a trapianto allogenico da MRD.^{40,41,42,43} Sia l'incidenza di aGVHD che di cGVHD è stata significativamente ridotta dalla profilassi con PTCY nei pazienti arruolati nello studio CTN 1703 (aGVHD di grado 3-4 al giorno 100: 6,3% vs 14,7%; $p<0,001$; cGVHD a 1 anno: 21,9% vs 35,1%; $p=0,005$)³⁰ e negli studi non randomizzati^{44,45,46} (nello studio con analisi matched-pair,⁴⁵ aGVHD di grado 2-4 al giorno 100: 23% vs 57%; $p<0,001$; cGVHD moderata-severa a 1 anno: 23% vs 49%; $p=0,003$). Non sono state riscontrate differenze significative in termini di NRM nello studio retrospettivo EBMT con confronto "matched-pair",⁴⁷ o nell'analisi di sottogruppo specifica per MRD dello studio CTN 1703.⁴³ Nonostante i significativi tassi di recidiva (41% vs 21%; $p=0,039$) riscontrati nel gruppo PTCY dello studio retrospettivo EBMT,⁴⁷ nello studio CTN 1703 l'uso di PTCY era associato ad un miglioramento della GRFS (53% vs 35%; $p=0,001$),⁴³ così come in due ampi studi retrospettivi.^{44,46} Sulla base di questi dati, la profilassi con PTCY è stata considerata una potenziale opzione rispetto a una profilassi con ATG per i riceventi di trapianto allogenico da MRD.

Non sono disponibili confronti diretti tra profilassi con PTCY e con ATG specifici per i riceventi di trapianto allogenico da MRD, perché la maggior parte degli studi riportavano dati non scorporati per MRD e MUD. Gli studi recuperati includono una NMA,⁴⁸ uno studio randomizzato (31 MRD su 80 totali),⁴⁹ e studi retrospettivi che arruolavano principalmente riceventi di MUD.^{50,51} In questi studi non è stata riportata alcuna differenza significativa in termini di NRM dei pazienti trattati con PTCY rispetto a quelli trattati con ATG. Relativamente all'insorgenza di GVHD, nessuna differenza significativa è stata documentata

dallo studio randomizzato⁴⁹ o dallo studio retrospettivo EBMT.⁵⁰ Tuttavia, uno studio retrospettivo che ha considerato solo pazienti di età superiore a 50 anni ha mostrato un calo significativo della aGVHD di grado 2-4 (HR 0,41; p=0,035), della cGVHD moderata-severa (HR 0,15; p<0,001) e un miglioramento significativo della GRFS (50,2% vs 21,8% a 2 anni; HR 0,42; p=0,001) nell'analisi multivariata per i pazienti trattati con PTCY.⁵¹ Il panel ha considerato che le prove indirette (principalmente basate su dati provenienti da trapianti MUD) non erano sufficientemente affidabili per supportare raccomandazioni che modificassero l'attuale pratica clinica, e pertanto ha suggerito che per i riceventi di trapianto allogenico da MRD, la PTCY non dovrebbe essere generalmente preferita all'ATG come profilassi della GVHD. Sulla base di questi dati, la PTCY è valutata una possibile opzione per la profilassi della GVHD rispetto all'immunosoppressione senza la ATG per i riceventi di un trapianto allogenico da donatore familiare compatibile.

Il panel ha quindi confermato la raccomandazione di utilizzare ATG come profilassi della GVHD nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico con MRD, basandosi su evidenze di elevata qualità che dimostrano una notevole riduzione dell'incidenza di cGVHD con ATG nel trapianto allogenico da MRD.^{32,33,34,35}

Nei pazienti pediatrici l'utilizzo di ATG in questo setting non è routinariamente raccomandato, soprattutto in caso di impiego di cellule staminali midollari.^{16,18} Sempre in questa fascia di popolazione non vi sono ad oggi dati sufficienti per raccomandare l'utilizzo di PTCY in sostituzione alla normale profilassi, in quanto l'esperienza è limitata principalmente a due piccoli studi retrospettivi: uno russo, comprendente 28 pazienti pediatrici trattati con PCTY (incidenza aGVHD 7.7% vs 14.2% gruppo controllo, p=0.5, cGVHD 8% nel gruppo PTCY vs 22.6% nel gruppo controllo, p=0.17, con NRM, relapse e GRFS sovrapponibile nei due gruppi)⁵² e uno statunitense comprendente 11 pazienti pediatrici (incidenza aGVHD II-IV e grado III-IV 27% e 5% rispettivamente, nessun caso di cGHVD, OS ed EFS comparabili al gruppo di controllo con maggior incidenza di recidiva nel gruppo PTCY, pari a 58% vs 42% nel gruppo di controllo, p=0.45).⁵³ Vi è poi uno studio di fase II comprendente 125 pazienti di cui 31 pazienti <21 anni, trapiantati sia da donatore MRD che MUD e MMUD, più di difficile interpretazione (in quanto l'analisi non è stata suddivisa in base al tipo di donatore), che, nonostante i buoni risultati in termini di prevenzione della GVHD, evidenzia una maggior incidenza di recidiva nella popolazione pediatrica trattata con PTCY (incidenza aGVHD II-IV 17.1%, aGVHD III-IV 5.5%, cGVHD 5%, relapse 53.5% vs 34.4% nella popolazione adulta, p=0.0361), anche se è difficile valutare l'impatto di altri bias sulla recidiva di malattia, come il tipo di regime di condizionamento utilizzato.⁵⁴

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 1A](#)

QUESITO 1B – PTCY per MUD

1. È preferibile usare una profilassi con PTCY rispetto ad una profilassi con ATG in riceventi di un trapianto allogenico da donatore non familiare compatibile?
2. È preferibile usare una profilassi con PTCY o con ATG rispetto ad una profilassi senza PTCY né ATG in riceventi di un trapianto allogenico da donatore non familiare compatibile?

RACCOMANDAZIONE 1B

Nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico da donatore non familiare compatibile:

1. è raccomandato indifferentemente l'uso di ATG (Thymoglobulin® o Grafalon®) o PTCY come profilassi della GVHD
2. Una profilassi della GVHD con PTCY o con ATG è raccomandata rispetto alla profilassi senza ATG o PTCY.

Nei pazienti pediatrici affetti da neoplasia maligna è raccomandato l'utilizzo di ATG; non ci sono al momento dati sufficienti per raccomandare l'utilizzo routinario di PTCY.

SINTESI DELL'EVIDENZA

Quattro RCT, hanno confrontato la profilassi con PTCY con la profilassi senza PTCY né ATG nel trapianto allogenico da MUD.^{40,41,42,43} Sia l'incidenza di aGVHD di grado 2-4 che di cGVHD severa è risultata significativamente ridotta in entrambi gli studi randomizzati CTN 1703 e HOVON-96: l'HR dell'analisi multivariata dello studio HOVON-96 era 0,48 (IC95%: 0,29–0,82) per aGVHD e 0,36 (IC95%: 0,21–0,64) per cGVHD.⁴² Non sono state riportate differenze significative relativamente alla NRM dopo trapianto allogenico MUD con o senza PTCY, ma entrambi gli studi randomizzati hanno mostrato un miglioramento significativo della GRFS con l'uso di PTCY con un HR di 0,50 (IC95%: 0,34–0,74) nello studio HOVON-96⁴² e 0,64 (IC95% 0,49–0,84) nello studio CTN 1703.⁴³ È da notare che lo studio HOVON-96 presenta diverse criticità relativamente al disegno dello studio: inizialmente si proponeva di valutare a due bracci con due diverse durate di immunosoppressione con MMF e ciclosporina, mentre il braccio con PTCY è stato introdotto solo dopo l'avvio dello studio; l'endpoint primario era la GVHD non severa al giorno 180 (definita come aGVHD di grado 1, aGVHD di grado 2 senza coinvolgimento intestinale o cGVHD che non richiedeva trattamento sistemico); inoltre, mentre molti centri utilizzano sirolimus in aggiunta a ciclosporina A e MMF

dopo trapianto allogenico MUD non mieloablativo, il gruppo di controllo dello studio HOVON-96 era trattato solo con ciclosporina A e MMF senza sirolimus. Tuttavia, il panel ha considerato l'insieme delle prove sufficienti per raccomandare che la PTCY dovrebbe essere preferita alla profilassi GVHD senza ATG nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico da MUD.

L'insieme delle prove che confrontano PTCy con ATG comprende due studi randomizzati,^{49,55} una meta-analisi di qualità moderata,⁵⁶ e diversi ampi studi retrospettivi. Uno studio randomizzato non ha riportato alcuna differenza significativa negli esiti principali degli 80 pazienti assegnati alla profilassi con PTCy o ATG nel trapianto da MUD o MRD; tuttavia, non è stata riportata alcuna analisi dei sottogruppi per il trapianto allogenico da MUD.⁴⁹ L'altro studio randomizzato è stato interrotto subito dopo l'arruolamento di 33 pazienti.⁵⁵ Una recente analisi EBMT in pazienti con leucemia linfoblastica acuta sottoposti a trapianto allogenico da MUD ha riscontrato un rischio ridotto di cGVHD severa e una LFS inferiore quando veniva utilizzato ATG rispetto a PTCy.⁵⁷ Una meta-analisi ha raccolto i risultati di sei studi retrospettivi che hanno arruolato un totale di 2379 pazienti trattati con PTCy o ATG per la profilassi della GVHD dopo trapianto allogenico MUD: l'uso di PTCY era associato a minore aGVHD di grado 2-4 (RR 0,68; 95 %CI: 0,50–0,93), NRM (RR 0,67; 95 %CI: 0,53–0,84) e OS più elevata (RR 1,29; 95 %CI: 1,03–1,62).⁵⁶ I dati relativi alla cGVHD erano contraddittori e dalla meta-analisi non è stato riportato alcun vantaggio statisticamente significativo per la PTCy.⁵⁶ LA GRFS è risultata significativamente migliorata dall'uso di PTCY nell'analisi multivariata di 2 ampi studi retrospettivi,^{50,51} ma non in altri. Sulla base di tali dati e dei risultati a lungo termine con ATG nel trapianto allogenico da MUD,^{31,32} sono state formulate le seguenti raccomandazioni: (1) la ATG (Thymoglobulin® o Grafalon®) è raccomandata per la profilassi della GVHD; (2) una profilassi con PTCY può essere utilizzata come alternativa alla profilassi con ATG; (3) una profilassi della GVHD che includa la ATG o PTCY dovrebbe essere preferita alla profilassi senza ATG o PTCY. È da notare che gli studi che confrontavano PTCY con una profilassi con o senza ATG erano eterogenei per quanto riguarda il tipo di condizionamento utilizzato e alcuni includevano il midollo osseo come sorgente di cellule staminali. Tali aspetti erano troppo complessi per essere inclusi nelle raccomandazioni formali. Tuttavia, è utile sottolineare che la PTCY è stata spesso utilizzata con regimi di condizionamento a dose ridotta, mentre la ciclosporina A in associazione a MTX vengono tipicamente utilizzati in mieloablativi.

Nonostante l'utilizzo di PTCY nella popolazione pediatrica sia ampiamente consolidato nel trapianto da donatore familiare aploidentico,^{58,59} i dati a favore del suo utilizzo nel trapianto da donatore non familiare HLA-compatibile sono molto pochi. I due studi più significativi sono uno studio retrospettivo russo comprendente 54 pazienti pediatrici trattati con PTCY, con risultati promettenti (incidenza di aGVHD grado II-IV 16.6% nel gruppo PTCY vs. 55.2% gruppo controllo, $p < .0001$, grado III-IV 6.6% nel gruppo PTCY vs 35% nel gruppo controllo, $p = .0001$, cGVHD moderata-severa 12.7% nel gruppo PTCY vs.

47.1% nel gruppo di controllo, $p < .0001$; GRS a 5 anni 35.1% nel gruppo PTCY vs. 7.3% nel gruppo controllo, $p < .0001$, ma trend di recidiva maggiore nel gruppo PTCY anche se non statisticamente significativo, $p=0.6$);⁵² uno studio statunitense di fase II comprendente 125 pazienti sia adulti che pediatrici (31 pazienti < 21 anni), trapiantati da donatori MRD, MUD e MMUD, più di difficile interpretazione (in quanto l'analisi non è stata suddivisa in base al tipo di donatore), che, nonostante i buoni risultati in termini di prevenzione della GVHD, evidenzia una maggior incidenza di recidiva nella popolazione pediatrica trattata con PTCY (incidenza aGVHD II-IV 17.1%, aGVHD III-IV 5.5%, cGVHD 5%, relapse 53.5% vs 34.4% nella popolazione adulta, $p=0.0361$),⁵⁴ anche se è difficile valutare l'impatto di altri bias sulla recidiva di malattia, come il tipo di regime di condizionamento utilizzato.

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 1B](#)

Terapia della GVHD acuta

PROCEDURE - INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

Indagini diagnostiche aGVHD

1. Si raccomanda di eseguire una biopsia prima di iniziare il trattamento della GVHD acuta, ma la decisione di iniziare il trattamento deve basarsi sul quadro clinico e non deve essere ritardata per attendere l'esito dell'esame istologico.

Terapia di prima linea aGVHD

2. Il trattamento sistemico è raccomandato per la GVHD di grado uguale o superiore a 2.

3. Il trattamento di prima linea della GVHD acuta è il metilprednisolone con una dose iniziale di 2 mg/Kg al giorno; il prednisone alla dose di 2-2,5 mg/Kg al giorno è considerato equivalente al metilprednisolone di 2 mg/Kg al giorno.

4. La GVHD acuta di grado 2 con interessamento esclusivo della cute o del tratto gastro-intestinale alto può essere trattata con dosi di steroidi inferiori, come 1 mg/Kg al giorno di metilprednisolone o prednisone.

5. La riduzione della dose di steroide non è raccomandata per i primi 7 giorni di trattamento, ma la formulazione parenterale dello steroide può essere sostituita dalla formulazione orale dopo la completa risoluzione di tutti i segni

di GVHD acuta. La riduzione della dose sarà lenta e dipenderà dalla risposta clinica. In caso di GVHD steroido-resistente, è raccomandato di iniziare una terapia di seconda linea, in quanto l'utilizzo a lungo termine di steroidi può causare complicazioni maggiori.

6. Preparati a base di steroidi per uso topico possono essere utilizzati per il trattamento della GvHD acuta cutanea di grado I e il loro utilizzo su cute integra può essere associato allo steroide sistemico in caso di malattia più avanzata.

7. Gli steroidi orali non assorbibili come budesonide 9 mg al giorno o beclometasone 1,3-2 mg per 4 volte al giorno possono essere associati al trattamento sistemico nella GVHD acuta gastrointestinale di grado II.

Tali indicazioni sono state adottate o adattate dalle corrispondenti raccomandazioni riportate nelle LG EBMT 2020.¹

Per il processo di consenso elaborato all'interno del panel GITMO, si veda l'appendice "[Processo di consenso delle raccomandazioni non-GRADE](#)".

Un RCT, pubblicato nel 2017, ha mostrato un maggior rischio di infezioni e nessun vantaggio relativamente allo sviluppo di aGVHD di grado 3-4 quando veniva trattata la aGVHD di grado 1.⁶⁰ Sulla base di tali dati il panel raccomanda l'inizio del trattamento sistemico esclusivamente per la aGVHD di grado 2 o superiore. Inoltre, il panel ha confermato la raccomandazione aggiuntiva EBMT 2020¹ (formulata sulla base del consenso degli esperti) secondo cui la aGVHD di grado 2 con manifestazioni isolate della cute o del tratto gastrointestinale superiore può essere trattata con dosi di steroidi inferiori, ovvero 1 mg/kg al giorno di metil-prednisolone o prednisone. Un'analisi retrospettiva e uno studio randomizzato hanno valutato l'efficacia di una dose di prednisone di 1 mg/kg al giorno in questo contesto.^{61,62} Lo studio randomizzato, pubblicato nel 2015, ha assegnato 102 pazienti con aGVHD di grado 2 con manifestazioni isolate della cute o del tratto gastrointestinale superiore a ricevere 0,5 o 1,0 mg/kg di prednisone; lo studio ha dimostrato che dosi di prednisone di 0,5 mg/kg erano efficaci quanto 1,0 mg/kg nell'indurre la remissione.⁶²

L'utilizzo di corticosteroidi topici è considerato come prima linea di trattamento nelle forme lievi (Grado I) di GvHD acuta cutanea,² tuttavia non sono disponibili studi nel setting specifico e questa pratica appare supportata

solamente dall'opinione degli esperti.⁶³ Pertanto il Panel raccomanda quantomeno di considerare tre importanti aspetti: 1) le differenti capacità assorbenti dei vari distretti cutanei in relazione alla potenza dei preparati, ad esempio, utilizzare prodotti meno potenti sulla cute del viso; 2) i limiti di utilizzo, dei preparati commerciali o galenici, posti dai vari gradi di compromissione cutanea, ad esempio, non utilizzare formule per applicazione topica su lesioni disepitelizzanti, cute ulcerata o necrotica; 3) i trattamenti a lungo termine con formulazioni topiche possono predisporre ad eventi avversi come l'incremento della fotosensibilità cutanea e l'atrofia cutanea.

Due piccoli studi RCT hanno reclutato pazienti con GVHD acuta con coinvolgimento gastrointestinale che stavano ricevendo steroidi sistemici; nei pazienti trattati con 8 mg/die di beclometasone è stata osservata una maggior percentuale di risposte favorevoli e una riduzione della mortalità rispetto al placebo.^{64,65} La budesonide è uno steroide con attività topica quasi due volte superiore a quella del beclometasone,⁶⁶ ed è un farmaco comunemente utilizzato per il morbo di Crohn,⁶⁷ per cui è più facilmente disponibile in Europa. Sulla base di tali considerazioni, in assenza di dati specifici, il panel ha considerato la budesonide altrettanto efficace del beclometasone e pertanto ha raccomandato l'uso di steroidi orali non assorbibili (budesonide o beclometasone) oltre ai corticosteroidi sistemici per la aGVHD con coinvolgimento gastrointestinale.

QUESITO 2 – Ruxolitinib per SR-aGVHD

È preferibile usare Ruxolitinib rispetto all'aggiunta di immunosoppressori in pazienti adulti e pediatrici > 12 anni con GVHD acuta refrattaria allo steroide?

RACCOMANDAZIONE 2

Nei pazienti adulti e pediatrici > 12 anni con GVHD acuta refrattaria allo steroide, il panel raccomanda Ruxolitinib come il trattamento di scelta.

Nota: Si suggerisce cautela nell'uso di Ruxolitinib in pazienti con citopenia severa o infezioni gravi non controllate, considerato il profilo di tossicità di questo farmaco

SINTESI DELL'EVIDENZA

Un RCT (REACH 2),⁶⁸ e 3 meta-analisi^{69,70,71} hanno riportato risultati relativi al confronto di Ruxolitinib rispetto all'aggiunta di altri immunosoppressori per la terapia della SR-aGVHD. Nello studio randomizzato, la percentuale di risposta globale della aGVHD è stata pari a 62% nel gruppo ruxolitinib rispetto a 39% nel gruppo di controllo con BAT (OR 2.64; IC95%: 1,65-4,22). I dati delle meta-analisi rientravano nello stesso intervallo di effetto relativo. Al contrario, la NRM non era diversa nei pazienti trattati con ruxolitinib rispetto al controllo. La FFS a 1 mese e a 18 mesi è risultata costantemente superiore nei pazienti con ruxolitinib- pazienti trattati con SR-aGVHD. Nel loro insieme, il RCT e i dati aggregati dei vari studi retrospettivi hanno mostrato percentuali di RC e risposta globale più elevate e una migliore FFS. L'insieme delle evidenze è stato giudicato di qualità moderata. La NRM non è certamente peggiore con Ruxolitinib e non è stato riportato un aumento rilevante delle tossicità ematologiche, mentre vi era un aumento significativo della piastrinopenia di grado 3-4 (27% Ruxolitinib, 15% BAT). Sulla base di queste considerazioni, il panel ha optato per una raccomandazione forte a favore di ruxolitinib come trattamento di scelta nei pazienti con SR-aGVHD. Poiché il RCT ha arruolato pazienti di età ≥ 12 anni, tale raccomandazione può essere estesa anche a un sottogruppo di pazienti pediatrici. Non è stata descritta alcuna differenza nelle risposte dei vari organi coinvolti con Ruxolitinib. Poiché Ruxolitinib è un agente orale, l'assorbimento potrebbe essere ridotto nei pazienti con diarrea grave correlata a aGVHD.

Per quanto riguarda i pazienti pediatrici < 12 anni non vi sono al momento studi RCT pubblicati; è tuttavia in corso lo studio di fase 1/2 REACH 4 i cui risultati preliminari sono sovrapponibili a quelli della popolazione adulta (ORR-28d pari a 69.2% nel gruppo treatment naïve, pari a 90.6% nel gruppo SR, ORR-56d pari a 61,5% nel gruppo treatment naïve, pari a 68,8% nel gruppo SR);⁷² ci sono inoltre diversi studi retrospettivi pubblicati comprendenti piccole coorti di pazienti che mostrano ottimi risultati (ORR 64%-87%, CR 31%-65.5%) senza evidenziare eccessive tossicità.^{73,74,75,76,77} In una recente metanalisi riguardante la popolazione pediatrica < 12 anni l'ORR è risultata essere variabile tra il 45% e il 100% con CR variabili dal 9%-al 67.5%.⁷⁸ Ruxolitinib può pertanto essere utilizzato come farmaco off-label anche in questa fascia di popolazione.

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 2](#)

QUESITO 3 – ECP per SR-aGVHD

È preferibile usare ECP rispetto all'aggiunta di immunosoppressori in pazienti con GVHD acuta refrattaria allo steroide?

NOTE: tale quesito è stato adottato dalle LG SIDEM-GITMO “Il trattamento della graft-versus-host disease (GvHD) con terapie extracorporee non farmacologiche”⁷⁹

RACCOMANDAZIONE 3

Il panel raccomanda l'ECP rispetto all'aggiunta di altri immunosoppressori come opzione di trattamento in seconda linea e successive nella GvHD acuta refrattaria.

NOTE: La maggioranza degli studi ha applicato un programma di ECP intensificato settimanale senza riportare un aumento del rischio infettivo

SINTESI DELL'EVIDENZA

Storicamente l'ECP è stata considerata uno dei possibili trattamenti di seconda linea per i pazienti con aGVHD che falliscono la terapia classica di prima linea con steroidi ad alte dosi, come riportato nelle raccomandazioni di Best Practice sulla ECP prodotte da GITMO e SIDEM nel 2013⁸⁰. Le evidenze negli anni successivi hanno rafforzato tale posizione dell'ECP: dal 2013 sono stati pubblicati oltre 21 studi riguardanti l'ECP (bibliografia riportata nella “Summary of findings”) per la SR-cGVHD che hanno arruolato più di 1000 pazienti con una risposta globale aggregata del 66% (range 37-91%).⁸¹

Studi prospettici⁸² hanno riportato una risposta globale del 69% (84% per aGVHD della cute, 55% per fegato, 65% per intestino). La quasi totalità dei pazienti trattati con ECP presenta una aGVHD cutanea associata eventualmente ad altri coinvolgimenti d'organo. Pertanto, le evidenze relative alla ECP sono direttamente e interamente applicabili alla aGVHD cutanea: tuttavia, poiché raramente sono riportate le percentuali di risposta specifiche per ogni coinvolgimento d'organo, il livello di evidenza è inferiore (in quanto indiretta) per la aGVHD che abbia solo localizzazioni non cutanee. In uno studio retrospettivo⁸³ che ha analizzato 103 pazienti con SR-aGVHD di cui 79 avevano ricevuto ECP, l'uso di ECP era associato ad una migliore OS nell'analisi multivariata (HR 0,39; IC95% 0.20 – 0.75).

Relativamente agli effetti indesiderati, una meta-analisi⁸⁴ ha riportato un tasso inferiore di infezioni nei soggetti trattati con ECP in 2° e 3° linea rispetto ad altre strategie terapeutiche per SR-aGVHD (0,267 infezioni per paziente in 6 mesi vs 0,853 - 1,998 per le altre terapie). In uno studio retrospettivo monocentrico il 25% dei pazienti trattati ha riportato un'infezione correlata al catetere.⁸⁵

QUESITO 4 – Anti-TNF-alfa per SR-aGVHD

È preferibile usare gli agenti anti-TNF alfa in aggiunta agli altri immunosoppressori in pazienti con GVHD acuta refrattaria allo steroide?

RACCOMANDAZIONE 4

In pazienti con GVHD acuta refrattaria allo steroide il panel suggerisce di usare indifferentemente agenti anti-TNF alfa o altri immunosoppressori come terapia di III linea, o in II linea nel caso in cui non sia possibile utilizzare Ruxolitinib.

NOTA: gli agenti anti-TNF-alfa non sono in indicazione per il trattamento della GVHD acuta refrattaria a steroide. Pertanto l'impiego degli stessi potrà avvenire solo dopo autorizzazione di una richiesta off-label che documenti l'assenza di altre alternative terapeutiche per il paziente in questione.

SINTESI DELL'EVIDENZA

La revisione sistematica non ha identificato né RCT, né studi osservazionali con braccio di controllo per il quesito proposto. Sono stati quindi utilizzati i risultati di studi osservazionali retrospettivi a singolo braccio o le coorti di alcuni RCT che comprendevano gli agenti anti-TNF alfa tra le opzioni di BAT del braccio di controllo, per un totale di 11 studi che hanno fornito dati sui vari outcome per gli agenti anti-TNF alfa (per la bibliografia si veda il “Summary of findings”). Per il gruppo di controllo, sono stati combinati i risultati derivanti dai bracci di controllo di 6 RCT (per la bibliografia si veda il “Summary of findings”). Confrontando le stime combinate delle proporzioni relative agli studi a singolo braccio per anti-TNF alfa e controllo, le percentuali di risposta globale e completa risultano molto simili. Si osserva una maggiore incidenza di effetti avversi per il controllo, mentre la riattivazione di CMV potrebbe essere più frequente con anti-TNF-alfa. Tuttavia è da notare che non vi è nessuna garanzia di omogeneità prognostica tra i 2 gruppi confrontati e le misure di effetto relativo non sono stimabili. Infine, trattandosi di studi osservazionali prospettici o retrospettivi a singolo braccio, gli studi con risultati non incoraggianti potrebbero non essere stati pubblicati, sollevando un forte sospetto di bias di pubblicazione. Infine il panel ha

sottolineato che in Italia, gli agenti anti-TNF alfa considerati (Infliximab, Etanercept) sono fuori indicazione per il trattamento della GVHD acuta refrattaria allo steroide: la fattibilità pertanto è limitata dalla necessità di richiesta off-label. Poiché gli agenti anti-TNF alfa sono approvati per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali che condividono alcuni aspetti patologici con la GVHD intestinale, considerando che i dati riportati per gli agenti anti-TNF alfa riguardavano in larga parte pazienti con aGVHD intestinale laddove questa condizione può costituire un problema per la somministrazione di farmaci orali, il panel ha suggerito che, nel sottogruppo dei pazienti con aGVHD intestinale in cui Ruxolitinib non può essere utilizzato per intolleranza o problematiche di assorbimento, gli agenti anti-TNF alfa possono essere considerati un'opzione terapeutica.

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 4](#)

QUESITO 5 – MMF per SR-aGVHD

È preferibile usare MMF in aggiunta agli altri immunosoppressori in pazienti con GVHD acuta refrattaria allo steroide?

RACCOMANDAZIONE 5

In pazienti con GVHD acuta refrattaria allo steroide il panel suggerisce di usare indifferentemente MMF o altri immunosoppressori come terapia di III linea, o in II linea nel caso in cui non sia possibile utilizzare Ruxolitinib.

SINTESI DELL'EVIDENZA

La revisione sistematica non ha identificato né RCT, né studi osservazionali con braccio di controllo per il quesito proposto. Sono stati quindi utilizzati i risultati di studi osservazionali retrospettivi a singolo braccio o le coorti di alcuni RCT che comprendevano il MMF tra le opzioni di BAT del braccio di controllo, per un totale di 9 studi che hanno fornito dati sui vari outcome per il MMF (per la bibliografia si veda il “Summary of findings”). Per il gruppo di controllo, sono stati combinati i risultati derivanti dai bracci di controllo di 6 RCT (per la bibliografia si veda il “Summary of findings”). Confrontando le stime combinate delle proporzioni relative agli studi a singolo braccio per MMF e controllo, le percentuali di risposta globale e completa risultano molto simili, così come la sopravvivenza globale a 1 anno. Si osserva una maggiore incidenza di effetti

avversi per il controllo, mentre la riattivazione di CMV potrebbe essere più frequente con MMF. Tuttavia è da notare che non vi è nessuna garanzia di omogeneità prognostica tra i 2 gruppi confrontati e le misure di effetto relativo non sono stimabili. Infine, trattandosi di studi osservazionali prospettici o retrospettivi a singolo braccio, gli studi con risultati non incoraggianti potrebbero non essere stati pubblicati, sollevando un forte sospetto di bias di pubblicazione. Nel RCT che ha confrontato il MMF con placebo in aggiunta alla terapia steroidea per il trattamento della aGVHD in 1° linea, il braccio MMF ha evidenziato una maggiore incidenza di leucopenia (MMF, 52.7%; placebo, 34.8%; $P = .01$)⁸⁶. Il panel ha sottolineato che il MMF dovrebbe essere evitato nei pazienti con SR-aGVHD intestinale, in quanto essendo somministrato per via orale, l'assorbimento risulterebbe imprevedibile; inoltre la tossicità gastro-intestinale del MMF ha aspetti clinici e patologici indistinguibili dalla aGVHD, comportando rilevanti problemi di interpretazione per il clinico.⁸⁷

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 5](#)

Terapia della SR-aGVHD refrattaria a Ruxolitinib e/o ECP

Non è disponibile uno standard nel trattamento della aGVHD quando Ruxolitinib e/o ECP sono risultati inefficaci o sono controindicati. La pratica clinica attuale si basa sul trattamento con uno dei seguenti farmaci: alemtuzumab, alpha1-antitripsina, basiliximab, terapie cellulari (ad esempio cellule mesenchimali e cellule T regolatorie), daclizumab, trapianto di microbiota fecale, micofenolato mofetil, metotrexate, pentostatina, siero antilinfocitario, sirolimus, agenti anti-TNF alfa, vedolizumab.⁸⁸ Ogni centro dovrebbe seguire le proprie linee guida istituzionali e arruolare i pazienti in studi clinici se disponibili.

Terapia della GVHD cronica

PROCEDURE - INDICAZIONI DI BUONA PRATICA CLINICA

Avvio del trattamento per cGVHD

1. La decisione di iniziare il trattamento per la GVHD cronica è basata sui sintomi, la severità (moderata o severa secondo la classificazione NIH) e la dinamica di progressione.

Terapia di prima linea per cGVHD

2. Il trattamento di prima linea della GVHD cronica di nuova diagnosi è lo steroide.

3. L'associazione dello steroide con un altro farmaco immunosoppressivo è un'opzione da considerare nella GVHD cronica severa.
4. Lo steroide da utilizzare nella terapia di prima linea della GVHD cronica è il prednisone alla dose di 0,5-1 mg/Kg al giorno in base ad organi coinvolti e severità.
5. In un paziente che sta già ricevendo un trattamento steroideo (ad esempio per una precedente GVHD acuta), la dose di steroide può essere aumentata nel caso sia inferiore a 1 mg/kg, ma deve essere considerata una strategia alternativa.
6. In un paziente che sta già ricevendo una dose piena di steroidi e di ciclosporina al momento della diagnosi della GVHD cronica, non è disponibile un trattamento standardizzato: si possono considerare o la continuazione di steroidi (eventualmente con dose aumentata) e ciclosporina in associazione alle terapie di supporto oppure una terapia di seconda linea, possibilmente all'interno di uno studio clinico.
7. L'associazione Fluticasone-Azitromicina-Montelukast è raccomandata per il trattamento iniziale della bronchiolite obliterante in associazione allo steroide sistemico. L'azitromicina dovrebbe essere usata con cautela in pazienti ad alto rischio di recidiva della malattia ematologica primitiva.
8. Il tempo necessario per valutare l'efficacia della terapia di prima linea della GVHD cronica è di almeno 1 mese.
9. Il trattamento della cGVHD cutanea topico con creme, unguenti e soluzioni a base di steroidi appare utilizzabile solo in caso di forme lievi di GvHD cronica cutanea, eritematose e/o eczematose, localizzate, non sclerotizzanti.

Il trattamento di prima linea per la cGVHD di nuova diagnosi sono gli steroidi. Studi randomizzati che hanno valutato l'aggiunta di altri agenti (azatioprina, ciclosporina, talidomide, micofenolato mofetile o idrossiclorochina) a un regime di prednisone non hanno mostrato un beneficio clinicamente significativo nei pazienti con cGVHD a rischio standard (secondo la classificazione NIH).^{89,90,91} Nonostante ciò, il panel ha convenuto che l'aggiunta in prima linea di un altro immunosoppressore o immunomodulante per ridurre l'uso di steroidi sia un'opzione rilevante nei pazienti con cGVHD severa.

Il panel ha raccomandato l'utilizzo di una combinazione di fluticasone, azitromicina e montelukast, il cosiddetto regime FAM, come trattamento iniziale della BOS in combinazione con steroidi sistemici. L'uso del regime FAM (fluticasone per via inalatoria 440 µg due volte al giorno, azitromicina 250 mg tre volte alla settimana e montelukast 10 mg al giorno) è supportato da una meta-analisi e studi retrospettivi.^{92,93,94} Tuttavia in un RCT⁹⁵ che ha valutato l'azitromicina come profilassi della BOS, è emerso un aumento dell'incidenza di recidive nel braccio con azitromicina rispetto al braccio placebo (33.5% vs 22.3% rispettivamente; HR: 1,7; IC95%: 1,2-2,4; P = .002). Sulla base di tali dati il panel non raccomanda l'uso prolungato di azitromicina come profilassi.

Il trattamento topico con creme, unguenti e soluzioni a base di steroidi, benchè considerato nella pratica clinica, ha mostrato deboli evidenze di efficacia (4 studi: 1 retrospettivo, 2 case series, 1 case report) nel controllo dei segni/sintomi di GvHD cronica cutanea (prurito, secchezza, alterazioni della pigmentazione, accentuazione perifollicolare) solo se utilizzato in maniera ancillare in associazione al trattamento sistemico e/o altri trattamenti topici (creme a base di CNIs, emollienti, UV). Dai risultati della revisione appare utilizzabile solo in caso di forme lievi di GvHD cronica cutanea, eritematose e/o eczematose, localizzate, non sclerotizzanti. Inoltre, occorre considerarne gli effetti avversi in caso di utilizzo a lungo termine (atrofia cutanea), l'assorbimento sistemico (proporzionale alla estensione dell'area trattata), e adeguare la potenza delle formulazioni al tipo di cute interessata.⁶³

QUESITO 6 – Ruxolitinib per SR-cGVHD

È preferibile usare Ruxolitinib rispetto all'aggiunta di immunosoppressori in pazienti adulti e pediatrici > 12 anni con GVHD cronica refrattaria allo steroide?

RACCOMANDAZIONE 6

Nei pazienti adulti e pediatrici > 12 anni con GVHD cronica refrattaria allo steroide, il panel raccomanda Ruxolitinib come il trattamento di scelta

NOTE: le percentuali di risposta a Ruxolitinib sono inferiori nella cGVHD polmonare, ma l'efficacia relativa di Ruxolitinib è conservata.

Si suggerisce cautela nell'uso di Ruxolitinib in pazienti con citopenia severa o infezioni gravi non controllate, considerato il profilo di tossicità di questo farmaco

SINTESI DELL'EVIDENZA

L'insieme delle evidenze comprende un RCT di qualità moderata (in aperto, crossover e ulteriori limitazioni) che confrontava ruxolitinib con la migliore terapia disponibile, ovvero la fotoferesi extracorporea (ECP) nel 32% dei pazienti, MMF nel 22% e ibrutinib nel 17%.⁹⁶ Inoltre, sono presenti anche un'analisi con propensity score⁹⁷ e tre meta-analisi.^{69,70,71} Nel RCT (REACH 3)⁹⁶ il tasso di risposta globale della cGVHD è stato del 49,7% nel gruppo ruxolitinib rispetto al 25,6% nel gruppo di controllo (OR 3.0, $p < 0,001$). Le stime combinate delle meta-analisi che hanno raccolto i dati di diversi studi retrospettivi erano coerenti con i risultati dello studio. Nel RCT non si è osservata una NRM diversa tra intervento e controllo. La FFS è risultata pari al 74,9% nei pazienti trattati con ruxolitinib e 44,5% nel gruppo standard; anche questo outcome era coerente con i dati dell'analisi con propensity score⁹⁸ e delle tre meta-analisi.^{69,70,71} Nel RCT l'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è risultata simile, ma è stata riportata una maggiore frequenza di interruzione del trattamento con Ruxolitinib (16,4% vs 7,0%); anche tale dato è confermato dalle evidenze derivanti dagli studi real life. Sulla base di queste considerazioni, il panel ha espresso una raccomandazione forte a favore di ruxolitinib come trattamento di scelta nei pazienti adulti con SR-cGVHD. Poiché il RCT ha arruolato pazienti di età ≥ 12 anni, tale raccomandazione può essere estesa anche a un sottogruppo di pazienti pediatrici.

Per i pazienti in età pediatrica < 12 anni, al momento non vi sono studi RCT pubblicati, sebbene sia in corso lo studio di fase II REACH 5 i cui risultati preliminari sono sovrapponibili rispetto a quelli della popolazione adulta (ORR a C7D1 pari a 41.2% nel gruppo treatment-naïve e 39.3% nel gruppo SR con CR 11.8% e 7.1% rispettivamente);⁹⁹ vi sono inoltre studi retrospettivi comprendenti piccole coorti di pazienti che mostrano anch'essi risultati incoraggianti (ORR 67%-91%, CR 8.3%-67%).^{73,74,76,100} In una recente metanalisi riguardante pazienti pediatrici < 12 anni, l'ORR è risultata variabile tra il 50% e il 100% con CR variabili dallo 0% al 28%.⁷⁸ Alla luce di tali dati ruxolitinib può essere utilizzato come farmaco off-label anche in questa fascia di popolazione.

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 6](#)

QUESITO 7 – ECP per SR-cGVHD

È preferibile usare ECP rispetto all'aggiunta di immunosoppressori in pazienti con GVHD cronica refrattaria allo steroide?

NOTE: tale quesito è stato adottato dalle LG SIDEM-GITMO "Il trattamento della graft-versus-host disease (GvHD) con terapie extracorporee non farmacologiche"⁷⁹

RACCOMANDAZIONE 7

L' ECP è una delle opzioni raccomandate in seconda linea e successive nella terapia della GvHD cronica refrattaria.

SINTESI DELL'EVIDENZA

Anche per la cGVHD storicamente l'ECP è stata considerata uno dei possibili trattamenti di seconda linea per i pazienti che falliscono la terapia classica di prima linea con steroidi, come riportato nelle raccomandazioni di Best Practice sulla ECP prodotte da GITMO e SIDEM nel 2013.⁸⁰ La certezza delle prove è stata giudicata alta perché prima del 2013 erano già stati pubblicati 2 RCT,^{101,102} e dopo il 2013 due studi retrospettivi comparativi, di cui uno aggiustato per propensity score, e una meta-analisi. Dal 2013 sono stati pubblicati oltre 21 studi riguardanti l'ECP (bibliografia riportata nella "Summary of findings") per la cGVHD SR: gli studi hanno arruolato > 700 pazienti con un ORR aggregato del 68% (range 30-88%).⁸¹ La maggioranza di questi pazienti tuttavia presentava un coinvolgimento cutaneo e risulta difficile definire quale sia la risposta globale per le altre localizzazioni.

Uno studio retrospettivo con aggiustamento tramite propensity score che ha arruolato 74 pazienti¹⁰³ ha dimostrato un vantaggio in termini di OS nei pazienti trattati con ECP rispetto alla BAT (OS a 12 mesi 76,6% vs 67,1% p=0,0877; FFS 65,8% vs 30,5% p=0,0022 HR all'analisi multivariata: 0,317). È stato dimostrato anche un effetto di steroid sparing pari a circa il 50% della dose (mg/kg/die), ottenendo la sospensione degli steroidi nel 32,4% dei pazienti con ECP vs il 2,5% dei pazienti con BAT.

[Evidence profile e tabella EtD QUESITO 7](#)

Terapia della SR-cGVHD refrattaria a Ruxolitinib ed ECP

Non è disponibile uno standard nel trattamento della SR-cGVHD quando Ruxolitinib e/o ECP sono risultati inefficaci o sono controindicati. Ogni centro dovrebbe seguire le proprie linee guida istituzionali ed arruolare i pazienti in studi clinici se disponibili. I farmaci più comunemente usati nella terza linea della SR-cGVHD: inibitori

della calcineurina, micofenolato mofetil, rituximab, mTOR inibitori, pentostatina, inibitori del proteosoma, inibitori delle tirosinkinasi.¹⁰⁴

In pazienti con SR-cGVHD belumosudil^{105,106,107,108} ed ibrutinib^{109,110,111} sono potenziali opzioni terapeutiche in considerazione delle risposte incoraggianti e dei profili di tossicità favorevoli. Tali farmaci sono stati approvati da FDA per il trattamento della SR-cGVHD ma sono disponibili in Italia solo tramite richiesta per uso compassionevole.

Belumosudil è ad oggi approvato dalla FDA solo per pazienti > 12 anni e non vi sono attualmente dati circa l'utilizzo in pazienti di età inferiore. L'utilizzo di ibrutinib in età pediatrica, approvato da FDA (per pazienti ≥1 anno), è invece stato valutato nello studio di Fase 1/2 iMAGINE con risultati incoraggianti (ORR a 24 settimane pari al 64%, in particolare 83% nel gruppo treatment naïve e 60% nel gruppo refrattario-ricaduto, con un buon profilo di tossicità).^{112,113} Ibrutinib può pertanto essere utilizzato come farmaco off-label nelle forme di cGVHD refrattarie a ruxolitinib.

Metodi

Composizione del panel

Panel di esperti

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>
Francesca Patriarca (Chairman) <i>Ematologo</i>	Professore associato di Ematologia Dipartimento di Medicina, Università di Udine Responsabile Centro Trapianti e Terapie Cellulari Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine
Irene Bianco <i>Medico trasfusionista</i>	Dirigente Medico Responsabile Aferesi Terapeutica e Centro Raccolta Prodotti per Terapia Cellulare U.O. Medicina Trasfusionale e Biologia dei Trapianti Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana
Stella Boghen <i>Pediatra ematologo</i>	Dirigente Medico U.O.C. Oncoematologia pediatrica IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo, Pavia
Francesca Bonifazi <i>Ematologo</i>	Direttore Programma Dipartimentale di terapie cellulari avanzate IRCCS AOU di Bologna
Anna Colpo <i>Medico trasfusionista</i>	Dirigente Medico Ematologo UOC Immunotrasfusionale Responsabile UOS Aferesi Terapeutica Azienda Ospedale Università di Padova
Luisa Giaccone <i>Ematologo</i>	Professore associato di Ematologia Università degli Studi di Torino Responsabile S.S. Trapianto allogenico e terapie cellulari Ematologia U AOU Città della Salute e della Scienza di Torino
Maria Teresa Lupo-Stanghellini <i>Ematologo</i>	Direttore Unit Clinica Adulti – Programma Trapianti Responsabile Disease Unit Allogenico e Terapie Cellulari Senior Haematologist Haematology and Bone Marrow Transplantation Unit

	San Raffaele Scientific Institute – IRCCS, Milano
Giorgia Mancini <i>Ematologo</i>	Dirigente medico Clinica di Ematologia e Unità Trapianto Cellule Staminali Azienda Ospedaliero-Universitaria delle Marche
Nicola Mordini <i>Ematologo</i>	Dirigente medico - Direttore Programma Trapianti Cuneo SC Ematologia Azienda Ospedaliera S. Croce e Carle, Cuneo
Francesco Onida <i>Ematologo</i>	Direttore Struttura Complessa Ematologia ASST Fatebenefratelli-Sacco, Milano Professore Associato di Ematologia Direttore Scuola di Specializzazione in Ematologia Università Degli Studi di Milano
Alessandra Picardi <i>Ematologo</i>	Direttore Ematologia con Trapianto di CSE e TI, AORN Cardarelli , Napoli Dipartimento Biomedicina e Prevenzione, Università Tor Vergata, Roma
Anna Maria Raiola <i>Ematologo</i>	Dirigente medico Responsabile SS Trapianto e Terapie Cellulari IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genova
Emanuela Samarani <i>Infermiere</i>	Coordinatore infermieristico Unità di Malattie del Sangue e Trapianto Midollo Osseo ASST Spedali Civili, Brescia

Team metodologico

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>
Monia Marchetti (Chairman)	Dirigente medico, U.O.C. Ematologia Az. Osp. SS Antonio e Biagio e Cesare Arrigo, Alessandria Professore a contratto Università del Piemonte Orientale
Jacopo Olivieri	Dirigente medico Clinica Ematologica - Centro Trapianti e Terapie Cellulari "Carlo Melzi"

Azienda Sanitaria Universitaria Friuli Centrale, Udine

Interazione del panel e processi

In data 17 maggio 2022 i Chairman Clinico e Metodologico hanno coordinato una riunione virtuale durante la quale:

- c) è stata eseguita una formazione metodologica del Panel di esperti relativamente al sistema SNLG, all'approccio GRADE e ADOLOPMENT
- d) è stato condiviso lo scopo della linea guida e la scelta di adattamento relativa alla LG EBMT 2020 sulla GVHD
- e) sono stati discussi i quesiti derivati dalla LG EBMT 2020 e proposti ulteriori quesiti dal panel

Successivamente, il panel degli esperti ha votato per confermare la lista dei quesiti proposti durante la riunione del 28/06/2022.

Il Team Metodologico ha quindi collaborato con i componenti del panel per lo sviluppo degli EtD di ogni singolo quesito approvato: sono stati designati dei gruppi di lavoro ristretti per ogni EtD che, nel corso di riunioni virtuali e tramite corrispondenza mail hanno definito la struttura e i contenuti degli EtD, poi discussi e votati in riunione plenaria. In data 20 dicembre 2023 il Team Metodologico ha coordinato una riunione virtuale durante la quale sono state formalizzate le raccomandazioni “adattate” o “rinnovate” relativamente ai quesiti selezionati. Il Team Metodologico ha presieduto alla votazione relativamente alla forza delle raccomandazioni da parte del Panel di esperti.

Nella stessa riunione sono state formalizzate (con una metodologia di consenso non basata sul sistema GRADE) delle raccomandazioni adottate dalle LG EBMT 2020 e 2024 (si veda appendice “[Processo di consenso delle raccomandazioni non-GRADE](#)”).

Dichiarazione e gestione dei conflitti di interesse

La gestione dei conflitti di interesse (COI) inerente a queste linee guida segue le direttive emanate dall'Istituto Superiore di Sanità descritte nel Manuale metodologico per la produzione di linee guida di pratica clinica scaricabile dal sito <https://snlg.iss.it>.

Per la definizione e la procedura dettagliata di gestione dei COI si rimanda all'Appendice "[Conflitti di interesse](#)".

In base alla policy GITMO, tutti coloro che sono coinvolti nel processo di sviluppo delle LG sono tenuti a dichiarare tutti i loro interessi rilevanti allo scopo delle LG (finanziari e non finanziari, personali o istituzionali), completando un form standardizzato. Il Consiglio Direttivo ha esaminato ogni COI in base alla natura, tipologia, relazione specifica con lo scopo di queste LG, valore finanziario, periodo e durata. Se un interesse dichiarato è stato ritenuto potenzialmente un COI, le seguenti misure potevano essere applicate al soggetto portatore del COI:

- f) partecipazione totale con disclosure pubblica del COI
- g) esclusione parziale (ad es. esclusione limitata ai lavori relativi al COI dichiarato e/o solo dal processo decisionale ma non dalla discussione)
- h) esclusione totale dai lavori

La gestione del COI è stata applicata durante tutto il processo di sviluppo della LG. I partecipanti alla LG sono stati invitati ad aggiornare i form in caso di nuovi sopraggiunti COI.

In base agli interessi dichiarati e riportati sinteticamente in Appendice "[Conflitti di interesse](#)", i potenziali COI sono stati giudicati minimi o insignificanti; non sono stati rilevati COI potenzialmente rilevanti.

Aspetti medico-legali

Nonostante le premesse, data la peculiarità e la novità nel panorama nazionale del sistema GRADE per la formulazione delle LG sussiste il rischio di un travisamento da parte del lettore nell'interpretazione delle raccomandazioni. Questo aspetto è particolarmente rilevante in caso di utilizzo delle linee guida per contenziosi medico-legali. Viene qui sottolineato che la raccomandazione derivante dall'applicazione del metodo GRADE è la risultante del bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli di diverse alternative terapeutiche a fronte dei valori e delle preferenze del paziente.

Quando c'è relativa incertezza nella superiorità di un intervento rispetto ad un altro, il panel esprime una raccomandazione "condizionale" (o debole) a favore o contro il trattamento. Questo tipo di raccomandazione lascia

spazio al processo decisionale condiviso tra medico e paziente e non deve quindi essere letta in chiave di obbligo di prestazione da parte del medico curante.

In questo senso le raccomandazioni non possono essere interpretate come “standard terapeutici” nemmeno quando sono classificate “forti” perchè anche in questo caso vanno considerate le circostanze e le preferenze uniche del singolo paziente.

Indicazioni di buona pratica clinica e procedure

Le indicazioni di buona pratica clinica sono riferite a interventi o pratiche giudicate dal panel inequivocabilmente vantaggiose per il paziente e che tuttavia potrebbero non essere diffuse e adottate capillarmente sul territorio nazionale. Le indicazioni di buona pratica clinica rappresentano raccomandazioni per le quali è così ovvio il beneficio per cui risulterebbe inappropriato eseguire una valutazione sistematica per dimostrarne l'efficacia e che pertanto non dovrebbero essere sviluppate con una metodologia “GRADE”.¹¹⁴ Sono pertanto raccomandazioni non basate su una revisione sistematica o valutazione formale delle evidenze, ma formulate comunque attraverso una metodologia di consenso del panel di esperti. Una procedura definisce la sequenza di azioni tecnico-operative eseguite dal professionista e rappresenta l'unità elementare del processo assistenziale, nel quale vengono erogate un numero variabile di procedure.¹¹⁵

Nel corso del documento, le indicazioni di buona pratica clinica e le procedure sono segnalate con una particolare formattazione (sfondo del testo verde chiaro).

Valutazione delle evidenze e sviluppo delle raccomandazioni cliniche

L'approccio GRADE-ADOLOPMENT definito nel Manuale metodologico del Sistema Nazionale per le Linee Guida dell'Istituto Superiore di Sanità (<http://www.snlg-iss.it>) e sinteticamente illustrato nella Figura 1. Processi per l'adattamento delle linee guida secondo l'approccio ADOLOPMENT, permette agli sviluppatori di linee guida di seguire un percorso strutturato e trasparente per sviluppare raccomandazioni de novo, adottare e/o adattare raccomandazioni di linee guida internazionali di elevata qualità metodologica utilizzando il GRADE Evidence-to-

Decision (EtD) framework. Questo modello ha il vantaggio di favorire un uso più efficiente delle risorse nello sviluppo di linee guida evitando la necessità di reiterare processi laboriosi e dispendiosi come le revisioni sistematiche.

La presente LG si basa sull'adattamento delle raccomandazioni EBMT 2020¹ e 2024.²

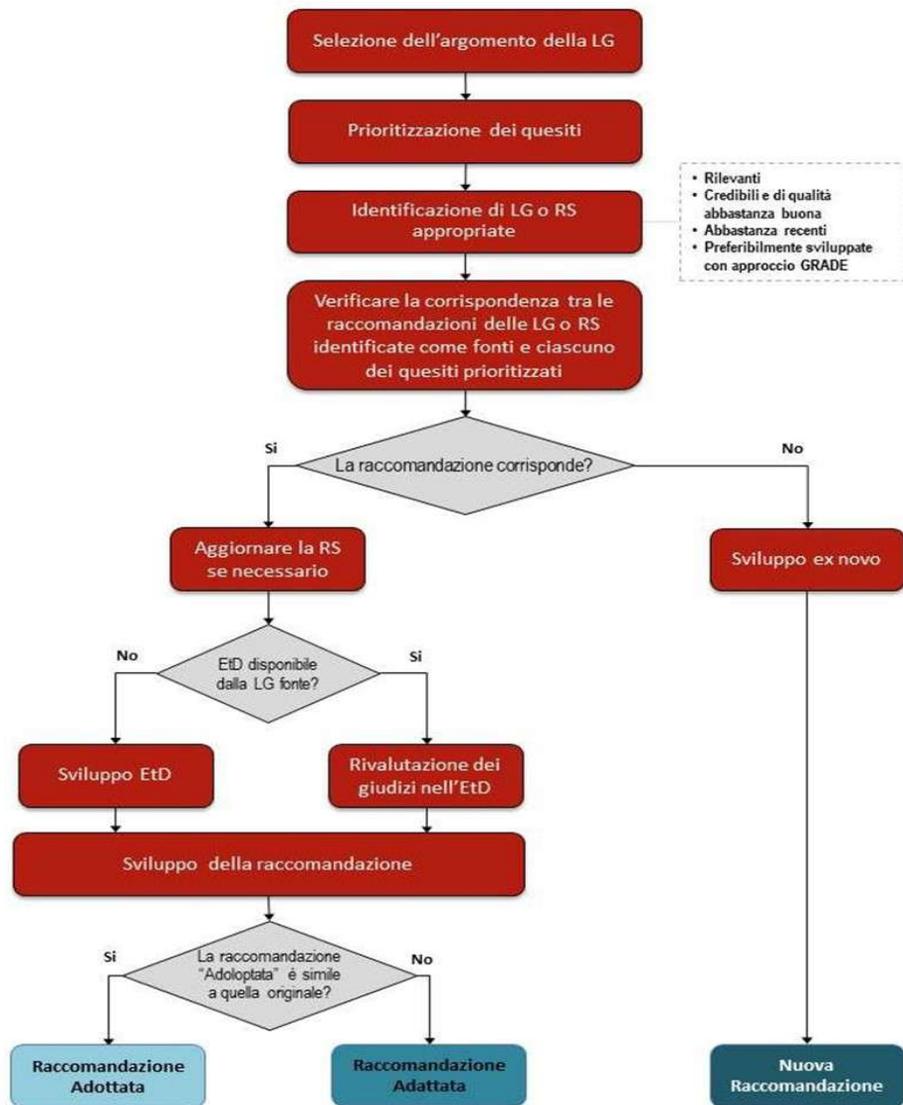


Figura 1. Processi per l'adattamento delle linee guida secondo l'approccio ADOLOPMENT

Identificazione di linee guida di elevata qualità metodologica e selezione della linea guida di riferimento

I processi di adattamento della LG hanno seguito le fasi di sviluppo indicate nel manuale ADAPTE (Tabella 1. Fasi di sviluppo di una LG adattata secondo il manuale ADAPTE):

PHASES	TASKS	ASSOCIATED MODULES	TIMELINE
Set Up Phase	PREPARE FOR ADAPTE PROCESS	Preparation	Mar 2022
Adaptation Phase	DEFINE HEALTH QUESTIONS	Scope and Purpose	Apr 2022
	SEARCH AND SCREEN GUIDELINES	Search and Screen	Apr 2022
	ASSESS GUIDELINES	Assessment	May 2022
	DECIDE AND SELECT	Decision and Selection	Jun 2022 – Dec 2023
	DRAFT GUIDELINE REPORT	Customization	Jan 2024 – Apr 2024
Finalization Phase	EXTERNAL REVIEW	External Review	May 2024
	PLAN FOR FUTURE REVIEW AND UPDATE	Aftercare planning	May 2024
	PRODUCE FINAL GUIDELINE	Final Production	June 2024

Tabella 1. Fasi di sviluppo di una LG adattata secondo il manuale ADAPTE

Dopo l'individuazione dell'argomento oggetto della LG da parte della società scientifica, si è provveduto a ricercare e selezionare la LG idonea all'adattamento, identificata nella LG EBMT del 2020,¹ la quale era inoltre in corso di aggiornamento.² Tale è risultata soddisfare tutti i criteri ed è stata quindi selezionata dal panel per la valutazione di qualità applicando la checklist AGREE-II, risultando eleggibile come backbone per la produzione delle raccomandazioni sul territorio nazionale.

Approvazione delle raccomandazioni dei quesiti clinici

I quesiti clinici alla base della LG EBMT, sviluppati secondo lo schema PICO, sono stati sottoposti al vaglio critico del panel di esperti per la valutazione dell'appropriatezza clinica in funzione dell'adattamento al contesto nazionale. Il panel è stato confrontato con i quesiti delle LG EBMT e ha successivamente concordato il consenso mediante votazione.

Valutazione degli EtD, integrazione dell'evidenza e formulazione delle raccomandazioni

I framework EtD aiutano i panel di una LG a produrre raccomandazioni utilizzando le prove in modo strutturato e trasparente. Gli EtD informano il panel circa i vantaggi e gli svantaggi degli interventi o delle opzioni considerate e assicurano che il panel prenda in considerazione tutti gli aspetti (noti anche come criteri) importanti per prendere decisioni.

I framework EtD includono tre sezioni principali che vengono discusse in sequenza dal panel e che conducono dalle prove allo sviluppo di raccomandazioni: domanda, valutazione e conclusioni.

La sezione domanda contiene tutte le informazioni relative al quesito: popolazione, intervento(i), confronto(i), esiti principali, setting, prospettiva, background, conflitti di interesse.

La sezione valutazione include tutti i criteri rispetto ai quali il panel è chiamato ad esprimere un giudizio. Per ciascun criterio, all'interno della colonna 'ricerca delle prove di evidenza' è riportata una sintesi delle migliori prove di evidenza individuate per quel criterio e una descrizione del processo che è stato seguito per la loro identificazione.

La revisione sistematica della letteratura è stata condotta secondo le strategie di ricerca riportate in appendice (si veda "[Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi](#)").

Una descrizione della valutazione della qualità delle prove di evidenza (punti di forza e limiti delle evidenze) secondo l'approccio GRADE è disponibile nell'Appendice "[Tabelle GRADE: evidence profile ed EtD](#)".

Nell'Appendice sono riportati i frameworks EtD utilizzati per formulare la raccomandazione sui quesiti in oggetto. La sezione conclusioni include la raccomandazione formulata dal panel, specificandone la forza (forte o condizionata), la direzione (a favore o contro l'intervento) ed eventuali giustificazioni a supporto della raccomandazione. In questa sezione sono inoltre riportate le considerazioni di rilievo circa i sottogruppi, l'implementazione, il monitoraggio e valutazione e le priorità di ricerca. L'utilizzo del framework EtD garantisce che il panel consideri durante il processo decisionale i benefici, i rischi, ed il trade-off rischi/benefici che è associato all'utilizzo dell'intervento (criteri effetti desiderabili (benefici), effetti indesiderabili (rischi), bilancio degli effetti (trade-off). Inoltre, il framework assicura che vi sia un legame esplicito tra prove (evidenze) e raccomandazioni, ben documentato e prodotto in maniera sistematica e trasparente. Infatti, prima di formulare la raccomandazione, il panel esamina la tabella riassuntiva dei giudizi presente all'interno dell'EtD. Questa tabella mostra tutti i giudizi che sono stati formulati dal panel basandosi sulle prove disponibili e rappresenta la base su cui sarà formulata la raccomandazione.

Relativamente ad ogni raccomandazione il panel ha assunto una prospettiva di popolazione raggiungendo il consenso sui seguenti punti:

1. La certezza dell'evidenza
2. Il bilancio tra effetti favorevoli e sfavorevoli dei trattamenti confrontati
3. L'assunzione sui valori e le preferenze associati con la decisione.

Il panel ha infine considerato l'impatto sull'utilizzo delle risorse associato con il singolo trattamento.

Revisione esterna del documento

Sono stati selezionati esperti esterni italiani sulla base della loro esperienza, pratica clinica ed eventuali pubblicazioni sul tema oggetto della LG. Sulla base della loro disponibilità sono stati identificati tre revisori.

Una versione draft della linea guida è stata inviata agli esperti per una revisione del contenuto e, in particolare, dell'interpretazione delle prove a supporto delle raccomandazioni.

Alcuni commenti sono stati inclusi nel documento mentre, per altri commenti minori, il team metodologico ha giustificato ogni eventuale disaccordo con i referee. Tutti gli esperti hanno dichiarato il loro conflitto di interessi.

Revisori esterni indipendenti

<i>Nome</i>	<i>Affiliazione</i>
Prof Andrea Bacigalupo	Fondazione Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS, Roma
Prof William Arcese	UOC Ematologia e Trapianto Cellule Staminali Policlinico Universitario Campus Bio-Medico, Roma
Prof.ssa Franca Fagioli	Direttore SC di Oncoematologia Pediatrica Dipartimento di Scienze della Sanità Pubblica e Pediatrica Università degli Studi di Torino
Prof. Attilio Olivieri	Professore ordinario DISCLIMO-Università Politecnica delle Marche Direttore Clinica di Ematologia e Unità Trapianto Cellule Staminali Ospedali Riuniti di Ancona
Dr. Stefano Botti	Struttura Operativa Complessa di Ematologia Azienda USL-IRCCS di Reggio Emilia

Fonte di finanziamento: nessun finanziamento.

Programma di aggiornamento della linea guida

Il panel ha discusso i criteri per l'aggiornamento di questa LG, concordando per una tempistica coerente con l'autorizzazione alla prescrivibilità sul territorio nazionale di nuovi farmaci per la profilassi ed il trattamento della GVHD.

Adattamento locale della linea guida

L'implementazione locale di queste LG può essere ottenuta con la predisposizione di Percorsi Diagnostici Terapeutici Assistenziali (PDTA), strumenti di governo clinico che permettono la contestualizzazione nella pratica

clinica e assistenziale relativa a un ambito territoriale ben definito delle linee guida e delle raccomandazioni basate sulle evidenze scientifiche.

Disseminazione, implementazione e monitoraggio

Le LG sono generalmente considerate anche un mezzo per migliorare la qualità dell'assistenza sanitaria: costituiscono uno strumento per la pratica clinica basata sull'evidenza e pertanto, quando adottate e utilizzate da professionisti sanitari, sono in grado di ottimizzare la fornitura di assistenza (ad es. il comportamento del medico) e, di conseguenza, anche gli outcomes dei pazienti. Tuttavia lo sviluppo di LG non è di per sé sufficiente a garantire una modifica dei comportamenti dei professionisti sanitari che porti a un miglioramento degli outcomes, ma sono indispensabili strategie di disseminazione e implementazione delle LG, nonché di monitoraggio, per ottenere un effetto positivo sulla qualità dell'assistenza sanitaria.

La disseminazione di queste LG si avvale degli strumenti già disponibili del GITMO che ha supportato e coordinato lo sviluppo di queste LG, tra cui: pubblicazione sul sito GITMO (<https://www.gitmo.it/>), invio di mail alerts ai Soci e non Soci GITMO che hanno prestato consenso ad essere informati sulle iniziative legate al GITMO, presentazione e discussione delle LG in occasione di convegni e/o riunioni organizzati o patrocinati dal GITMO.

Ai sensi della Legge 24/2017, viene attribuito un valore medico-legale alle LG inserite nel SNLG. Pertanto, l'implementazione di queste LG è raccomandata per ogni struttura sanitaria coerente con lo scopo di queste LG, nel momento in cui tali LG saranno inserite nel SNLG dopo la valutazione degli standard qualitativi e metodologici.

Relativamente al monitoraggio dell'applicazione di questa LG, è possibile utilizzare le decisioni relative a raccomandazioni forti, indicazioni di buona pratica clinica e procedure come indicatori di monitoraggio considerando un benchmark $\geq 80\%$; relativamente alle raccomandazioni condizionali, considerando un benchmark $\geq 50\%$. Eventuali riscontri di indicatori inferiori ai benchmark suggeriti possono costituire motivo per revisione della relativa raccomandazione e/o approfondimento della mancata implementazione. L'attività trapiantologica è monitorata in tutti i centri accreditati GITMO tramite un registro obbligatorio che confluisce nel registro dell'EBMT

(European Bone Marrow Transplant association), nel quale devono essere compilate le schede MED-AB, con campi che includono la tipologia di procedura trapiantologica, di profilassi della GVHD utilizzata, la presenza, gradazione, eventuale risoluzione di GVHD acuta e cronica.¹¹⁶

Dichiarazioni del produttore delle LG

Il GITMO (Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo) ha pianificato e condotto il presente progetto senza finanziamenti esterni, né da entità for-profit né da entità no-profit.

Tutte le raccomandazioni cliniche della LG sono in linea con le leggi italiane vigenti, norme e regolamenti delle agenzie regolatorie italiane e del Ministero della Salute, incluse le disposizioni relative ai Livelli Essenziali di Assistenza.

Le presenti LG non saranno presentate né pubblicate, né in tutto o in parte con logo SNLG, prima del completamento del processo di valutazione, fatte salve le procedure previste di consultazione pubblica prestabilite per la specifica linea guida comunicate al CNEC (per le LG in fase di sviluppo) e descritte nella sezione metodologica (LG complete).

Inoltre il GITMO è disposto a fornire piena collaborazione e ogni documentazione aggiuntiva al CNEC, su sua specifica richiesta, inerente uno o più dei punti sopra delineati.

Appendici

Tabelle GRADE: evidence profile e evidence to decision framework

QUESITO 1A

EVIDENCE TO DECISION FRAMEWORK

DOMANDA

È preferibile usare una profilassi con PTCY rispetto ad una profilassi con ATG o senza PTCY in riceventi di un trapianto allogenico da donatore familiare compatibile?

POPOLAZIONE:	pazienti riceventi un trapianto allogenico da MRD
INTERVENTO:	profilassi della GVHD con PTCY
CONFRONTO:	profilassi della GVHD senza PTCY con ATG, profilassi della GVHD senza PTCY nè ATG,
ESITI PRINCIPALI:	Incidenza aGVHD, incidenza cGVHD, NRM, OS, RI
SETTING:	SSN
PROSPETTIVA:	Paziente
CONFLITTI DI INTERESSE:	E' stata applicata la policy sul conflitto di interessi GITMO; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Negli ultimi anni si è verificato un cambiamento della pratica clinica diretto verso un crescente utilizzo della PTCY come profilassi della GVHD al di fuori dell'uso classico nel trapianto allogenico aploidentico.	
Effetti desiderabili Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<p>CONFRONTO PTCY vs no-PTCY/no ATG</p> <ul style="list-style-type: none"> ○ Irrilevanti ○ Piccoli ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so <p>CONFRONTO PTCY vs ATG</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>CONFRONTO PTCY vs no-PTCY/no-ATG:</p> <p><i>Effetti desiderabili:</i> migliore GRFS con PTCY</p> <p><i>Effetti indesiderabili:</i> ridotta aGVHD, cGVHD, recidiva con PTCY; NRM simile con PTCY</p> <p>Quattro studi randomizzati che hanno confrontato la profilassi con PTCY rispetto a una profilassi senza PTCY nè ATG includevano pazienti sottoposti a trapianto allogenico da MRD. ^{1,2,3,4} Sia l'incidenza di aGVHD che di cGVHD è stata significativamente ridotta dalla profilassi con PTCY nei pazienti arruolati nello studio CTN 1703 (aGVHD di grado 3-4 al giorno 100: 6,3% vs 14,7%; p<0,001; cGVHD a 1 anno: 21,9% vs 35,1%; p=0,005)³⁰ e negli studi non randomizzati^{5,6,7} (nello studio con analisi matched-pair,⁴⁵ aGVHD di grado 2-4 al giorno 100: 23% vs 57%; p<0-001; cGVHD moderata-severa a 1 anno: 23% vs 49%; p=0-003). Non sono state riscontrate differenze significative in termini di NRM nello studio retrospettivo EBMT</p>	<p>La raccomandazione di utilizzare ATG come profilassi della GVHD nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico con MRD, è basata su evidenze di elevata qualità che dimostrano una notevole riduzione dell'incidenza di cGVHD con ATG nel trapianto allogenico da MRD.</p> <p>Nei pazienti pediatrici affetti da neoplasia ematologica la profilassi per la GVHD si basa unicamente sull'utilizzo di un inibitore delle calcineurine (CSA o FK) senza antimetabolita. Solo in casi selezionati in pazienti ad elevato rischio di GVHD è possibile utilizzare anche ATG. Non vi sono invece dati</p>
--	--	--

¹ Bolaños-Meade J, Hamadani M, Wu J, et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based graft-versus-host disease prophylaxis. N Engl J Med 2023; 388: 2338–48.

² Bolaños-Meade J, Reshef R, Fraser R, et al. Three prophylaxis regimens (tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide; tacrolimus, methotrexate, and bortezomib; or tacrolimus, methotrexate, and maraviroc) versus tacrolimus and methotrexate for prevention of graft-versus-host disease with haemopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning: a randomised phase 2 trial with a non-randomised contemporaneous control group (BMT CTN 1203). Lancet Haematol 2019; 6: e132–43.

³ Broers AEC, de Jong CN, Bakunina K, et al. Posttransplant cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease: results of the prospective randomized HOVON-96 trial. Blood Adv 2022; 6: 3378–85.

⁴ Luznik L, Pasquini MC, Logan B, et al. Randomized phase III BMT CTN trial of calcineurin inhibitor-free chronic graft-versus-host disease interventions in myeloablative hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. J Clin Oncol 2022; 40: 356–68.

⁵ Jurdi NE, Hoover A, O'Leary D, et al. Phase II study of myeloablative 7-8/8-matched allotransplantation with post-transplant cyclophosphamide, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. medRxiv 2023; published online March 29.

⁶ Marco-Ayala J, Sanz J, Gomez-Segui I, et al. Impact of post-transplantation cyclophosphamide on transfusion requirements in HLA-matched sibling peripheral blood stem cell transplantation. Transplant Cell Ther 2023; 29: 313.e1–10.

⁷ Mehta RS, Saliba RM, Rondon G, et al. Post-transplantation cyclophosphamide versus tacrolimus and methotrexate graft-versus-host disease prophylaxis for HLA-matched donor transplantation. Transplant Cell Ther 2022; 28: 695.e1–10.

	<p>con confronto “matched-pair”,¹ o nell’analisi di sottogruppo specifica per MRD dello studio CTN 1703.⁴³ Nonostante i significativi tassi di recidiva (41% vs 21%; p=0,039) riscontrati nel gruppo PTCY dello studio retrospettivo EBMT,⁴⁷ nello studio CTN 1703 l’uso di PTCY era associato ad un miglioramento della GRFS (53% vs 35%; p=0,001),⁴³ così come in due ampi studi retrospettivi.^{44,46}</p> <p>CONFRONTO PTCY vs ATG: <i>Effetti desiderabili:</i> migliore GRFS con PTCY in uno studio retrospettivo <i>Effetti indesiderabili:</i> ridotta aGVHD, cGVHD con PTCY in uno studio retrospettivo</p> <p>Non sono disponibili confronti diretti tra profilassi con PTCY e con ATG specifici per i riceventi di trapianto allogenico da MRD, perché la maggior parte degli studi riportavano dati non scorporati per MRD e MUD. Gli studi recuperati includono una NMA,² uno studio randomizzato (31 MRD su 80 totali),³ e studi retrospettivi che arruolavano principalmente</p>	<p>sufficienti nel raccomandare l’utilizzo di PTCY.^{6,7,8,9,10}</p>
--	--	--

¹ Nagler A, Labopin M, Dholaria B, et al. Graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide versus cyclosporine A and methotrexate in matched sibling donor transplantation. *Transplant Cell Ther* 2022; 28: 86.e1–8.

² Lv X, Qi J, Zhou M, et al. Comparative efficacy of 20 graft-versus-host disease prophylaxis therapies for patients after hematopoietic stem-cell transplantation: a multiple-treatments network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 150: 102944.

³ Brissot E, Labopin M, Labussiere H. Post-transplantation cyclophosphamide versus antithymocyte globulin after Ric regimen allo-Hct: first analysis of a prospective randomized multicenter trial in recipients of 10/10 matched donors. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56: 12–13.

⁶ Lawitschka A, Lucchini G, Strahm B et al. Pediatric acute graft-versus-host disease prophylaxis and treatment: surveyed real-life approach reveals dissimilarities compared to published recommendations. *Transpl Int* 2020; 33: 762–772.

⁷ Zecca M, Locatelli F. Management of Graft-Versus-Host Disease in Paediatric Bone Marrow Transplant Recipients. *Paediatr Drugs* 2000; 2(1): 29-55.

⁸ Lee K-H, Choi S-J, Lee J-H, et al. Cyclosporine alone vs cyclosporine plus methotrexate for post-transplant immunosuppression after HLA-identical sibling bone marrow transplantation: a randomized prospective study. *BMT* 2004; 34: 627–636.

⁹ Locatelli F, Zecca M, Rondelli R, et al. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. *Blood* 2000; 95(5):1572-9.

¹⁰ Weiss M, Steinbach D, Zintl F et al. Superior outcome using cyclosporin A alone versus cyclosporin A plus methotrexate for post-transplant immunosuppression in children with acute leukemia undergoing sibling hematopoietic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(6):1089-94.

	riceventi di MUD. ^{1,2} In questi studi non è stata riportata alcuna differenza significativa in termini di NRM dei pazienti trattati con PTCY rispetto a quelli trattati con ATG. Relativamente all'insorgenza di GVHD, nessuna differenza significativa è stata documentata dallo studio randomizzato ⁴⁹ o dallo studio retrospettivo EBMT. ⁵⁰ Tuttavia, uno studio retrospettivo che ha considerato solo pazienti di età superiore a 50 anni ha mostrato un calo significativo della aGVHD di grado 2-4 (HR 0,41; p=0,035), della cGVHD moderata-severa (HR 0,15; p<0,001) e un miglioramento significativo della GRFS (50,2% vs 21,8% a 2 anni; HR 0,42; p=0,001) nell'analisi multivariata per i pazienti trattati con PTCY. ⁵¹	
--	--	--

Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
CONFRONTO PTCY vs no-PTCY/no ATG <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so CONFRONTO PTCY vs ATG <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so	Vedi sopra.	

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

¹ Massoud R, Gagelmann N, Fritzsche-Friedland U, et al. Comparison of immune reconstitution between anti-T-lymphocyte globulin and posttransplant cyclophosphamide as acute graft- versus-host disease prophylaxis in allogeneic myeloablative peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 2022; 107: 857–67.

² Salas MQ, Charry P, Pedraza A, et al. PTCY and tacrolimus for GVHD prevention for older adults undergoing HLA-matched sibling and unrelated donor alloHCT. *Transplant Cell Ther* 2022; 28: 489.e1–9.

<p>CONFRONTO PTCY vs no-PTCY/no ATG</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input checked="" type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso <p>CONFRONTO PTCY vs ATG</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> molto bassa <input checked="" type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>CONFRONTO PTCY vs no-PTCY/no ATG: alta. (studi randomizzati senza rilevanti criticità sulla certezza dell'evidenza)</p> <p>CONFRONTO PTCY vs ATG: bassa (studi randomizzati con evidenze indirette (relativi soprattutto a pazienti con MUD); risultati divergenti - inconsistency)</p>	
<p>Valori</p> <p>Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabile importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>Non si ravvede una variabilità sui valori attribuiti dai pazienti agli esiti.</p>	
<p>Bilancio degli effetti</p> <p>Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<p>CONFRONTO PTCY vs no-PTCY/no ATG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce nè l'intervento nè il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input checked="" type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so <p>CONFRONTO PTCY vs ATG:</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input checked="" type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto 		<p>Nell'eventualità di un secondo trapianto allogenico dovrebbe essere considerato il limite di dose cumulativa per Ciclofosfamide pari a 9 g/mq: anche per questo motivo è preferibile, laddove non controindicata, l'uso di ATG nella prima procedura di trapianto allogenico.</p> <p>Per pazienti a maggior rischio di GVHD (mismatch di sesso, uso di PBSC come sorgente di CSE, età avanzata del paziente), il bilancio degli effetti potrebbe essere più favorevole per PTCY rispetto a ATG.</p>

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Non favorisce nè l'intervento nè il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 		
--	--	--

Accettabilità
L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Nessun problema	

Fattibilità
E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>La profilassi con ATG e PTCY è utilizzata (in setting diversi) nella pratica clinica dei centri italiani da molti anni</p> <p>Impatto sui costi del SSN (esclusa scontistica confidenziale):</p> <p>ATG Thymoglobuline</p> <ul style="list-style-type: none"> - prezzo ex factory per 1 fiala da 25 mg: 125 euro - costo di 1 trattamento a 2 mg/kg x 3 gg per un paziente di 70 kg: 2125 euro <p>ATG Grafalon</p> <ul style="list-style-type: none"> - prezzo (classe C, uso ospedaliero) per 1 fiala da 200 mg: 1452 euro - costo di 1 trattamento a 20 mg/kg x 3 gg per un paziente di 70 kg: 30492 euro - costo di 1 trattamento a 10 mg/kg x 3 gg per un paziente di 70 kg: 15246 euro <p>Ciclofosfamide</p> <ul style="list-style-type: none"> - prezzo ex factory di 1 grammo: 12.24 euro - costo di 1 trattamento 50 mg/kg per un paziente di 70 kg: 85.68 euro 	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	PTCY	NO-PTCY	ATG
EFFETTI DESIDERATI	★★★	★	★★★
EFFETTI INDESIDERATI	★★	★★	★★★
BILANCIO DEGLI EFFETTI	★★	★	★★★

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

CONFRONTO PTCY vs noPTCY/no r-ATG

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ●
--	---	---	--	--

CONFRONTO PTCY vs r-ATG

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ●	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ○
--	--	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Il panel suggerisce di utilizzare ATG rispetto a PTCY come profilassi della GVHD nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico da donatore familiare compatibile con un alto rischio di GVHD (raccomandazione condizionata contro l'intervento).

Il panel raccomanda di usare PTCY come profilassi della GVHD rispetto all'immunosoppressione senza PTCY né ATG per i riceventi un trapianto allogenico da donatore familiare compatibile (raccomandazione forte a favore dell'intervento).

Giustificazione

Considerazioni relative al sottogruppo

Nell'eventualità di un secondo trapianto allogenico dovrebbe essere considerato il limite di dose cumulativa per Ciclofosfamide pari a 9 g/mq: anche per questo motivo è preferibile, laddove non controindicata, l'uso di ATG nella prima procedura di trapianto allogenico.

Per pazienti a maggior rischio di GVHD (mismatch di sesso, uso di PBSC come sorgente di CSE, età avanzata del paziente), il bilancio degli effetti potrebbe essere più favorevole per PTCY rispetto a ATG. Nei pazienti pediatrici affetti da neoplasia ematologica la profilassi per la GVHD si basa unicamente sull'utilizzo di un inibitore delle calcineurine (CSA o FK) senza antimetabolita. Solo in casi selezionati in pazienti ad elevato rischio di GVHD è possibile utilizzare anche ATG. Non vi sono invece dati sufficienti nel raccomandare l'utilizzo di PTCY.

Priorità della ricerca

QUESITO 1B

DOMANDA

È preferibile usare una profilassi con PTCY rispetto ad una profilassi con ATG o senza PTCY in riceventi di un trapianto allogenico da donatore non familiare compatibile?

POPOLAZIONE:	pazienti riceventi un trapianto allogenico da MRD
INTERVENTO:	profilassi della GVHD con PTCY
CONFRONTO:	profilassi della GVHD senza PTCY con ATG, profilassi della GVHD senza PTCY nè ATG,
ESITI PRINCIPALI:	Incidenza aGVHD, incidenza cGVHD, NRM, OS, RI
SETTING:	SSN
PROSPETTIVA:	Paziente
CONFLITTI DI INTERESSE:	E' stata applicata la policy sul conflitto di interessi GITMO; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Negli ultimi anni si è verificato un cambiamento della pratica clinica diretto verso un crescente utilizzo della PTCY come profilassi della GVHD al di fuori dell'uso classico nel trapianto allogenico aploidentico.	
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
CONFRONTO PTCY vs no-PTCY/no ATG <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli	CONFRONTO PTCY vs no-PTCY/no-ATG: <i>Effetti desiderabili:</i> migliore GRFS con PTCY <i>Effetti indesiderabili:</i> ridotta aGVHD, cGVHD, recidiva con PTCY; NRM simile con PTCY	La raccomandazione di utilizzare ATG come profilassi della GVHD nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico con MUD, è basata su evidenze di elevata qualità che

<ul style="list-style-type: none"> ● Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so <p>CONFRONTO PTCY vs ATG</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Irrilevanti ○ Piccoli ○ Moderati ○ Grandi ○ Variano ○ Non so 	<p>Quattro RCT, hanno confrontato la profilassi con PTCY con la profilassi senza PTCy nè ATG nel trapianto allogenico da MUD.^{40,41,42,43} Sia l'incidenza di aGVHD di grado 2-4 che di cGVHD severa è risultata significativamente ridotta in entrambi gli studi randomizzati CTN 1703 e HOVON-96: l'HR dell'analisi multivariata dello studio HOVON-96 era 0,48 (IC95%: 0,29–0,82) per aGVHD e 0,36 (IC95%: 0,21–0,64) per cGVHD.⁴² Non sono state riportate differenze significative relativamente alla NRM dopo trapianto allogenico MUD con o senza PTCY, ma entrambi gli studi randomizzati hanno mostrato un miglioramento significativo della GRFS con l'uso di PTCY con un HR di 0,50 (IC95%: 0,34–0,74) nello studio HOVON-96⁴² e 0,64 (IC95% 0,49–0,84) nello studio CTN 1703.⁴³</p> <p>CONFRONTO PTCY vs ATG: <i>Effetti desiderabili:</i> migliore OS con PTCY in una metanalisi di 6 studi retrospettivi <i>Effetti indesiderabili:</i> ridotta aGVHD, NRM con PTCY in una metanalisi di 6 studi retrospettivi</p> <p>L'insieme delle prove che confrontano PTCy con ATG comprende due studi randomizzati,^{49,1} una meta-analisi di qualità moderata,² e diversi ampi studi retrospettivi. Uno studio randomizzato non ha riportato alcuna differenza significativa negli esiti principali degli 80 pazienti assegnati alla profilassi con PTCy o ATG nel trapianto da MUD o MRD; tuttavia, non è stata riportata alcuna analisi dei sottogruppi per il trapianto allogenico da MUD.⁴⁹ L'altro studio randomizzato è stato interrotto subito dopo l'arruolamento di 33 pazienti.⁵⁵ Una recente analisi EBMT in pazienti con leucemia linfoblastica acuta sottoposti a trapianto allogenico da MUD ha riscontrato un rischio ridotto di cGVHD severa e una LFS inferiore quando veniva utilizzato ATG rispetto a PTCy.³ Una meta-analisi ha raccolto i risultati di sei</p>	<p>dimostrano una notevole riduzione dell'incidenza di cGVHD con ATG nel trapianto allogenico da MUD.</p> <p>Nei pazienti pediatrici affetti da neoplasia ematologica è raccomandato l'utilizzo di ATG; non ci sono al momento dati sufficienti per raccomandare l'utilizzo di PTCY come uso routinario.^{4,5,6}</p>
--	---	--

¹ Morozova E, Moiseev I, Vlasova Y, et al. Randomized study between thymoglobulin and posttransplant cyclophosphamide in patients with chronic myeloid neoplasms undergoing unrelated allogeneic stem cell transplantation. *Cell Ther Transplant* 2020; 9: 53–59.

² Tang L, Liu Z, Li T, et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2023; 13: 1071268.

³ Giebel S, Labopin M, Salmenniemi U, et al. Posttransplant cyclophosphamide versus antithymocyte globulin in patients with acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer* 2023; 129: 3735–45

⁴ Doherty E, Krance R. Should posttransplant cyclophosphamide be considered standard of care for pediatric transplantation of acute leukemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2023;2023(1):171-174.

⁵ Jurdi NE, Hoover A, O'Leary D, et al. Phase II study of myeloablative 7-8/8-matched allotransplantation with post-transplantation cyclophosphamide, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. *Transplant Cellular Ther.* 2023;29(9):576.e1-576.e5.

⁶ Borovkova AS, Paina OV, Semenova EV et al. Post-transplant cyclophosphamide after matched donor hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia. *Clin Transplant* 2024 Jan;38(1):e15181.

	<p>studi retrospettivi che hanno arruolato un totale di 2379 pazienti trattati con PTCy o ATG per la profilassi della GVHD dopo trapianto allogenico MUD: l'uso di PTCy era associato a minore aGVHD di grado 2-4 (RR 0,68; 95 %CI: 0,50-0,93), NRM (RR 0,67; 95 %CI: 0,53-0,84) e OS più elevata (RR 1,29; 95 %CI: 1,03-1,62).⁵⁶ I dati relativi alla cGVHD erano contraddittori e dalla meta-analisi non è stato riportato alcun vantaggio statisticamente significativo per la PTCy.⁵⁶ LA GRFS è risultata significativamente migliorata dall'uso di PTCy nell'analisi multivariata di 2 ampi studi retrospettivi,^{50,51} ma non in altri.</p>	
--	--	--

Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>CONFRONTO PTCY vs no-PTCY/no ATG</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so <p>CONFRONTO PTCY vs ATG</p> <ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	Vedi sopra.	

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>CONFRONTO PTCY vs no-PTCY/no ATG</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input checked="" type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso <p>CONFRONTO PTCY vs ATG</p> <ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input checked="" type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta 	<p>CONFRONTO PTCY vs no-PTCY/no ATG: alta. (studi randomizzati di cui solo uno con rilevanti criticità sulla certezza dell'evidenza per rischio di bias)</p> <p>CONFRONTO PTCY vs ATG: moderata (studi randomizzati di piccola dimensione (imprecisione))</p>	<p>È da notare che lo studio HOVON-96 presenta diverse criticità relativamente al disegno dello studio: inizialmente si proponeva di valutare a due bracci con due diverse durate di immunosoppressione con MMF e ciclosporina, mentre il braccio con PTCy è stato introdotto solo dopo l'avvio dello studio; l'endpoint primario era la GVHD non severa al giorno 180 (definita come aGVHD di grado 1, aGVHD di grado 2 senza coinvolgimento intestinale o cGVHD che non richiedeva trattamento sistemico); inoltre, mentre molti centri utilizzano sirolimus in aggiunta a ciclosporina A e MMF dopo trapianto allogenico MUD non mieloablato, il gruppo di controllo dello studio HOVON-96</p>

<p>o Nessuno studio incluso</p>		<p>era trattato solo con ciclosporina A e MMF senza sirolimus.</p>
---------------------------------	--	--

Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>o Importante incertezza o variabilità o Probabile importante incertezza o variabilità ● Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità o Nessuna incertezza o variabilità importante</p>	<p>Non si ravvede una variabilità sui valori attribuiti dai pazienti agli esiti.</p>	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<p>CONFRONTO PTCY vs no-PTCY/no ATG: o Favorisce il confronto o Probabilmente favorisce il confronto o Non favorisce nè l'intervento nè il confronto o Probabilmente favorisce l'intervento ● Favorisce l'intervento o Varia o Non so</p> <p>CONFRONTO PTCY vs ATG: o Favorisce il confronto o Probabilmente favorisce il confronto ● Non favorisce nè l'intervento nè il</p>		<p>Nell'eventualità di un secondo trapianto allogenico dovrebbe essere considerato il limite di dose cumulativa per Ciclofosfamide pari a 9 g/mq; anche per questo motivo è preferibile, laddove non controindicata, l'uso di ATG nella prima procedura di trapianto allogenico. Per pazienti a maggior rischio di GVHD (mismatch di sesso, uso di PBSC come sorgente di CSE, età avanzata del paziente), il bilancio degli effetti potrebbe essere più favorevole per PTCY rispetto a ATG.</p>

confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
--	--	--

Accettabilità
 L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessun problema	

Fattibilità
 E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>La profilassi con ATG e PTCY è utilizzata (in setting diversi) nella pratica clinica dei centri italiani da molti anni.</p> <p>Impatto sui costi del SSN (esclusa scontistica confidenziale):</p> <p>ATG Thymoglobuline</p> <ul style="list-style-type: none"> - prezzo ex factory per 1 fiala da 25 mg: 125 euro - costo di 1 trattamento a 2 mg/kg x 3 gg per un paziente di 70 kg: 2125 euro <p>ATG Grafalon</p> <ul style="list-style-type: none"> - prezzo (classe C, uso ospedaliero) per 1 fiala da 200 mg: 1452 euro - costo di 1 trattamento a 20 mg/kg x 3 gg per un paziente di 70 kg: 30492 euro - costo di 1 trattamento a 10 mg/kg x 3 gg per un paziente di 70 kg: 15246 euro <p>Ciclofosfamide</p> <ul style="list-style-type: none"> - prezzo ex factory di 1 grammo: 12.24 euro - costo di 1 trattamento 50 mg/kg per un paziente di 70 kg: 85.68 euro <p>Fonte:</p>	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	PTCY	NO-PTCY	ATG
EFFETTI DESIDERATI	★★★	★	★★★
EFFETTI INDESIDERATI	★★★	★	★★★
BILANCIO DEGLI EFFETTI	★★★	★	★★★

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

CONFRONTO PTCY vs noPTCY/no r-ATG

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/>
--	---	---	--	--

CONFRONTO PTCY vs r-ATG

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="radio"/>
--	---	--	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti sottoposti a trapianto allogenico da donatore non familiare compatibile:

1. è raccomandato indifferentemente l'uso di ATG (Thymoglobulin® o Grafalon®) o PTCY come profilassi della GVHD (raccomandazione condizionata di non differenza)
2. Una profilassi della GVHD con PTCY (o ATG) è raccomandata rispetto alla profilassi senza ATG o PTCY (raccomandazione forte a favore dell'intervento)

Giustificazione

Considerazioni relative al sottogruppo

Nell'eventualità di un secondo trapianto allogenico dovrebbe essere considerato il limite di dose cumulativa per Ciclofosfamide pari a 9 g/mq: anche per questo motivo è preferibile, laddove non controindicata, l'uso di ATG nella prima procedura di trapianto allogenico.

Per pazienti a maggior rischio di GVHD (mismatch di sesso, uso di PBSC come sorgente di CSE, età avanzata del paziente), il bilancio degli effetti potrebbe essere più favorevole per PTCY rispetto a ATG. Nei pazienti pediatrici affetti da neoplasia ematologica è raccomandato l'utilizzo di ATG; non ci sono al momento dati sufficienti per raccomandare l'utilizzo di PTCY come uso routinario.

Priorità della ricerca

Summary of findings – PICO 1A

OUTCOME	END POINT	STUDY (N pts, design)	PTCY (& IS)	COMPARATOR	RELATIVE EFFECT	QUALITY
<i>α</i> GVHD	Gr 2-4 d100	Ayala 2023 (matched pair retrospective analysis 100 vs 100) ¹	57%	CysA-based 23%	P<0.001	MODERATE
	Gr 2-4 Gr 3-4	Greco 2021 [48 pts]	25% 9%			LOW
	Gr 3-4 d100	Holtan 2022 ASH (randomized study BMT CTN - 128 matched related donors) ²	&Tac+MMF 6.3%	Tac/MMF 14.7%	P=0.001	NA
	Gr 2-4 Gr 3-4 d100	Iqbal 2023 ³ [8 vs 28]	&Sirolimus 17.2% 7%	MTX+Tac 34.5% 11.5%	Ns But shorter time to IS discontinuation (138 vs 232 days, p<0.001)	VERY LOW (indirectness: most MUD)
	Gr 2-4 Gr 3-4	Kwon 2019 (#57 vs 50 pts, retrospective) ⁴	22.6% 8.8%	CysA+MTX 52.2% 24.4%	P=0.0015 (p=0.006 at MV analys) P=0.016	LOW
	Gr 2-4 Gr 3-4	Lazzari 2022 [77 pts, siroliums]	18% 6%			LOW
	Gr 2-4 d180 Gr 3-4	Mehta 2022 (140 vs 271)	44% 8%	37% 11%	ns	LOW
	Gr 2-4 Gr 3-4	Mehta 2022 bis [242 vs 144; MUD & MSD]	&Tac 38% 8%	Tac/MMF 67% 10%	HR 2.1 (1.6-2.8) Ns Lower rate of grade 1-2 GI and skin	LOW (mixed MRD & MUD)

¹ Marco-Ayala J, Sanz J, Gómez-Seguí I, Balaguer-Rosello A, Montoro J, Guerreiro M, Choroa P, Facal A, Villalba M, Sanz MÁ, de la Rubia J, Solves P. Impact of Post-Transplantation Cyclophosphamide on Transfusion Requirements in HLA-Matched Sibling Peripheral Blood Stem Cell Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2023 May;29(5):313.e1-313.e10.

² Primary endpoint was a +15% higher 1-yr GRFS. Holtan, Sherman G., et al. "Post-transplant cyclophosphamide, tacrolimus, and mycophenolate mofetil as the new standard for graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis in reduced intensity conditioning: results from phase III BMT CTN 1703." *Blood* 140.Supplement 2 (2022): LBA-4.

³ Iqbal M, Nieto FAM, Brannick KM, Li Z, Murthy H, Foran J, Roy V, Kharfan-Dabaja MA, Ayala E. A Calcineurin Inhibitor Free Graft Versus Host Disease Prophylaxis for Patients Undergoing Matched Related and Matched Unrelated Donor Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Transplant Cell Ther.* 2023 May;29(5):327.e1-327.e9.

⁴ Kwon M, et al. Posttransplant cyclophosphamide vs cyclosporin A and methotrexate as GVHD prophylaxis in matched sibling transplantation. *Blood Adv* 2019. DOI 10.1182/bloodadvances.2019000236.

D180	Nagler 2022 ¹ (118 vs 1202; BM 20%)	CSA (46%), MMF (22%)	CSA/MTX (100%)		MODERATE
Gr 2-4		25.2%	2.9%	Ns	
Gr 3-4		25.2% matched	25.4% matched	Ns	
Gr 2-4	Shimoni 2022 EBMT (includes 234 matched sibling donors)	5.2%	8.1%	ns	
Gr 3-4		2.8%			NA
D100 gr 2-4	Sahebi 2021 ² [#67 pts, EBMT registry]	6.2%			
		33%			LOW

OUTCOME	END POINT	STUDY	PTCY	COMPARATOR	RELATIVE EFFECT	QUALITY
cGVHD	1 yr mod-sev cGVHD	Ayala 2023	49%	28%	P=0.003	MODERATE
	1 yr	Holtan 2022 ASH (RCT)	21.9%	35.1%	P=0.005	NA
	2yr all severe	Greco 2021	28% 6%			LOW
	cGVHD requiring treatment	Iqbal 2023	17.%	48.2%		VERY LOW (indirectness; MUD)
	2 yr mod-severe cGVHD	Kwon 2019	16.7%	26%	P=0.306	LOW
	Mod-severe	Lazzari 2022	35%			LOW
	3 yr	Mehta 2022	19%	37%	P<0.001 HR 0.4 (0.2-0.6)	LOW
	3yr cGVHD driven therapy	Mehta 2022	10%	29%	P<0.001 (HR 0.26, 0.1-0.5)	MODERATE
	2 yr cGVHD Treated cGVHD SR/SD cGVHD	Mehta2022bis	14% 8% 5%	18% 7% 15%	Ns Ns HR 4.8 (2.4-9.6)	LOW for mixed MSD & MUD
	2yr cGVHD extensive cGVHD	Nagler 2022	45.2% 42.6% matched 25.5%	47.9% 42.6% matched 29.4%	Ns Ns ns	MODERATE
	2 yr	Shimoni 2022	35.5%			NA

¹ Nagler A, Labopin M, Dholaria B, Wu D, Choi G, Aljurf M, Ciceri F, Gedde-Dahl T, Meijer E, Niittyvuopio R, Bondarenko S, Bourhis JH, Cornelissen JJ, Socié G, Koc Y, Canaani J, Savani B, Bug G, Spyridonidis A, Giebel S, Brissot E, Bazarbachi A, Esteve J, Mohty M. Graft-versus-Host Disease Prophylaxis with Post-Transplantation Cyclophosphamide versus Cyclosporine A and Methotrexate in Matched Sibling Donor Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022 Feb;28(2):86.e1-86.e8.

² Sahebi F, EikemaDJ, Koster L, KrogerN, Meijer E, Doesumvan JA, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for graft-versus- host disease prophylaxis in multiple myeloma patients who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation: First comparison by donor type. A study from the chronic malignancies working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Transplant Cell Ther* (2021) 27(12):999.e1–999.e10. doi: 10.1016/j.jct.2021.09.008

extensive		17.7%			
1 yr	Sahebi 2021 ¹ [#67 pts, EBMT registry]	22%			LOW

OUTCOME	END POINT	STUDY	PTCY	COMPARATOR	RELATIVE EFFECT	QUALITY
<i>NRM</i>	2 yr TRM	Greco 2021	6%			LOW
	2 yr	Ibqbal 2022	14.1%	31.9%	P=0.17	LOW
	2 yr	Kwon 2019	8.8%	24%	P=0.054	LOW
	2 yr TRM	Lazzari 2022	8%			LOW
	3 yr	Mehta 2022	11%	13%	Ns Gender mism	MODERATE
	2 yr	Mehta2022bis	10%	13%		LOW (mixed MSD & MUD)
	2 yr	Nagler 2022	8.7% 4.5% matched	12% 4.6% matched	Ns ns	MODERATE
	2 yr	Sahebi 2021 ² [#67 pts, EBMT registry]	15%			LOW

OUTCOME	END POINT	STUDY	PTCY	COMPARATOR	RELATIVE EFFECT	QUALITY
<i>GRFS</i>	2 yr	Greco 2021	50%			LOW
	1 yr	Holtan 2022 (RCT)	52.7%	34.9%	HR 0.641 (95% CI 0.492-0.835)	NA
	2yr	Iqbal 2022	58%	13%	P=0.003	VERY LOW (indirectness MUD)
	2 yr	Kwon 2019	48%	24%	P=0.011 (at multivariate p=0.035 unique predictor)	LOW
	3 yr	Mehta 2022	47%	29%	P<0.001 HR 0.6 (0.5-0.8)	MODERATE
	2 yr	Nagler 2022	35.4%	42.8%	Ns	MODERATE

¹ Sahebi F, EikemaDJ, Koster L, KrogerN, Meijer E, Doesumvan JA, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for graft-versus- host disease prophylaxis in multiple myeloma patients who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation: First comparison by donor type. A study from the chronic malignancies working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Transplant Cell Ther* (2021) 27(12):999.e1–999.e10. doi: 10.1016/j.jct.2021.09.008

² Sahebi F, EikemaDJ, Koster L, KrogerN, Meijer E, Doesumvan JA, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for graft-versus- host disease prophylaxis in multiple myeloma patients who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation: First comparison by donor type. A study from the chronic malignancies working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Transplant Cell Ther* (2021) 27(12):999.e1–999.e10. doi: 10.1016/j.jct.2021.09.008

		38.1% matched	52.5% matched	ns	
2 yr	Sahebi 2021 ¹ [#67 pts, EBMT registry]	25%			LOW

OUTCOME	END POINT	STUDY	PTCY	COMPARATOR	RELATIVE EFFECT	QUALITY
<i>Relapse Incidence</i>	2 yr	Greco 2021	38%			LOW
	1 yr	Holtan 2022 (RCT)	20.8%	20.2%	ns	NA
	2 yr	Iqbal 2022	15.4%	29.3%	P=0.34	VERY LOW
	2yr	Kwon 2019	28%	27%	ns	LOW
	2 yr	Lazzari 2022	46%			LOW
	3 yr	Mehta 2022	32%	33%	ns	MODERATE
	2 yr	Mehta2022bis	34%	19%	Hr 0.5 (0.3-0.9)	LOW for mixed MSD & MUD
	2 yr	Nagler 2022	44.6% 41.1% matched	33.5% 21.3% matched	P=0.06 P=0.039	MODERATE
		Shimoni 2022	Not correlated with aGVHD or cGVHD (GVL splitted from GVHD)			NA
	2 yr	Sahebi 2021 ² [#67 pts, EBMT registry]	60%			LOW

OUTCOME	END POINT	STUDY	PTCY	COMPARATOR	RELATIVE EFFECT	QUALITY
<i>OS</i>	2 yr	Ayala 2023	74%	56%	P=0.01	MODERATE
	2 yr	Greco 2021	71%			LOW
	1 yr	Holtan 2022 (RCT)	76%	72%	ns	NA
	2 yr	Iqbal 2022	74.8%	57.5%	P=0.23	VERY LOW
	2 yr	Kwon 2019	78%	56%	P=0.088	LOW
	2 yr	Lazzari 2022	78%			LOW
	3 yr	Mehta 2022	65%	61%	ns	MODERATE
	2 yr	Mehta 2022bis	68%	69%	Ns	LOW for mixed MSD & MUD
	2 yr	Nagler 2022	67.7%	73%	Ns	MODERATE

¹ Sahebi F, EikemaDJ, Koster L, KrogerN, Meijer E, Doesumvan JA, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for graft-versus- host disease prophylaxis in multiple myeloma patients who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation: First comparison by donor type. A study from the chronic malignancies working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Transplant Cell Ther* (2021) 27(12):999.e1–999.e10. doi: 10.1016/j.jtct.2021.09.008

² Sahebi F, EikemaDJ, Koster L, KrogerN, Meijer E, Doesumvan JA, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for graft-versus- host disease prophylaxis in multiple myeloma patients who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation: First comparison by donor type. A study from the chronic malignancies working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Transplant Cell Ther* (2021) 27(12):999.e1–999.e10. doi: 10.1016/j.jtct.2021.09.008

		70.6% matched	79.7% matched	ns	
2 yr	Sahebi 2021 ¹ [#67 pts, EBMT registry]	58%			LOW

OUTCOME	END POINT	STUDY	PTCY	COMPARATOR	RELATIVE EFFECT	QUALITY
<i>PFS</i>	2 yr	Greco 2021	56%			LOW
	2 yr EFS	Kwon 2019	62.5%	48%	P=0.054	LOW
	3 yr	Mheta 2022	57%	54%	ns	MODERATE
	2 yr RFS	Iqbal 2023	71.3%	48.75	P=0.19	VERY LOW
	2 yr LFS	Lazzari 2022	72%			LOW
	2 yr	Mehta2022bis	56%	68%	HR 0.7 (0.5-0.9)	LOW for mixed MSD & MUD
	2 yr	Sahebi 2021 ² [#67 pts, EBMT registry]	25%			LOW

Additional outcomes : infections

- Ayala 2023 (matched paier study) reported that the cumulative incidence of BK polyomavirus-associated hemorrhagic cystitis grade 2 at 100 days was higher in the PTCy group (34% versus 12%; P< .0001).
- In BMT CTN randomized trial, grade 3 infection rates were similar between the arms (12.2% for PTCy vs 13.3%, p=0.8) but grade 2 infections were greater for PTCy (33.7% vs 23.5%, p=0.002). There was no difference in CMV reactivation between the treatment arms (7.3% for PTCy vs 7.1%, p=0.8).
- Salas EBMT 2022→ full paper reported an increased incidence of bloodstream infections at multivariate analysis in 204 patients receiving PTCy (HR 2.37).
- Mehta 2022 (MSD cohort) the incidence of bacterial infections at 6-months was lower in the Tac/MTX group (40%) than the PTCy group (54%) (P= .005), whereas the viral infections (37% versus 43%, respectively; P= .3) and fungal infections (5% versus 4%; P= .8) were similar. The risk of CMV (18% versus 19%, respectively; P= .8), EBV (4% versus 3%, respectively; P= .4) and adenovirus (1% versus 4%, respectively; P= .1) was similar in the Tac/MTX and the PTCy groups. Deaths due to viral (0.4% versus 1% at 1-year, respectively; P= .3) or bacterial infections (1% versus 1% at 1 year, respectively; P= .5) were similar between the groups. The risk of hemorrhagic cystitis was significantly higher in the PTCy group. Specifically, in the MSD cohort, the cumulative incidence of all grades and grade 3 hemorrhagic cystitis was 18% and 0%, respectively (Tac/MTX) versus 42% and 4%, respectively (PTCy).
- The cumulative incidence of bacterial infections at 2 years was significantly lower in the PTCy/tac group compared with PTCy7Tac/MMF group: 53% vs 66%, p=0.02 (similarly grade 3.5 bacterial infections 34% vs 43% p=0.10). The rates of other infections were similar. (Mehta2022bis)

¹ Sahebi F, EikemaDJ, Koster L, KrogerN, Meijer E, Doesumvan JA, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for graft-versus- host disease prophylaxis in multiple myeloma patients who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation: First comparison by donor type. A study from the chronic malignancies working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Transplant Cell Ther* (2021) 27(12):999.e1–999.e10. doi: 10.1016/j.jct.2021.09.008

² Sahebi F, EikemaDJ, Koster L, KrogerN, Meijer E, Doesumvan JA, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for graft-versus- host disease prophylaxis in multiple myeloma patients who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation: First comparison by donor type. A study from the chronic malignancies working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Transplant Cell Ther* (2021) 27(12):999.e1–999.e10. doi: 10.1016/j.jct.2021.09.008

- Iqbal 2023 reported clinical infection in 65,5% receiving PTCY vs 46% in Tac/MTX group (p=0.087)
- Similar rates of infection-related death (17.2% and 20.5%) was reported in patients receiving PTCY-based GVHD prophylaxis and those receiving CSA/MTX in a large registry (EBMT) study reported by Nagler 2022

Additional outcomes : cytopenias

- Ayala 2023 (matched-pair study) reported that PTCy at multivariate analysis was associated with delayed RBC and platelet transfusion independence (HR 0.61 [P = .007] and .51 [P< .0001], respectively).

Excluded studies

- Ardizzone 2022 (matched sibling donor were < 30%)
- Hoover 2022 Ash: 69 MRD pts (MAC conditioning) but > 30% BM as a source of HSC. PTCY + MMF + Tac. aGVHD +10 (gr 2-4) = 16% (grade 3 = 5%). cGVHD 3/105 at 1 yr. CIR 2 yr 25%. 2yr OS 80% yr GFRS 57%. Comparison with historical cohort without PTCY show significantly lower OS and GFRS and aGVHD as well as TRM.

Summary of findings – PICO 1B

OUTCOME	END POINT	STUDY	PTCY	COMPARATOR	RELATIVE EFFECT	QUALITY
<i>aGVHD</i>	Any grade	Ardizzola 2022 ¹ [315 pts overall #127 MUD single center HSR]	PTCY + MMF 54/127 139/315			VERY LOW (indirectness)
	Grade 2-4 d100	Ardizzola 2022 full cohort	24.8%			VERY LOW (indirectness)
	Grade 3-4 d100	Ardizzola 2022 full cohort	14.9%			VERY LOW (indirectness)
	D 180 gr 2-4	Bolanos-Meade 2019 CTN RCT ² 270 UD PB	PTCY + MMF + Tac (#92 pts) 27%	Tac + MTX + Bor/MVC (89-92) SOC (224) 26% 32% 30%		LOW
	Gr 2-4 (6 mo)	Broers 2022 RCT (HOVON 96) UD + sibling, NMA	30%	48%	Diff : -18% P=0.007 HR 0.48 (0.29-0.82)	MODERATE
	Gr 2.4 , Gr 3.4	Giebel 2022 EBMT (117 vs 779 pts) ³	31% 7%	ATG 30% 9.5%	ns	NA
	Gr 2-4	Gooptu 2021 retrosp 284 UD ⁴	29-32%	-		LOW
	Gr 2-4 d100 Gr 3.4	Greco 2021[50 pts]	20% 12%			LOW
	D100 gr 3-4	Holtan 2022 ASH (RCT including 288 MUD)	PTCY + tac + MMF 6.3%	Tac + MMF 14.7%	P=0.001	NA

¹ Ardizzola F, et al. Minnesota acute graft-versus-host disease risk score predicts survival at onset of graft-versus-host disease after post-transplant cyclophosphamide prophylaxis. *Haematological* 2022 <https://doi.org/10.3324/haematol.2022.281269>

² Bolaños-Meade J, Reshef R, Fraser R, Fei M, Abhyankar S, Al-Kadhimi Z, et al. Three prophylaxis regimens (tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide; tacrolimus, methotrexate, and bortezomib; or tacrolimus, methotrexate, and maraviroc) versus tacrolimus and methotrexate for prevention of graft-versus-host disease with haemopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning: a randomised phase 2 trial with a non-randomised contemporaneous control group (BMT CTN 1203). *Lancet Haematol.* 2019;6(3):e132–43..

³ Giebel S, Labopin M, Salmenniemi U, Socié G, Bondarenko S, Blaise D, Kröger N, Vydra J, Grassi A, Bonifazi F, Czerw T, Anagnostopoulos A, Lioure B, Ruggeri A, Savani B, Spyridonidis A, Sanz J, Peric Z, Nagler A, Ciceri F, Mohty M. Posttransplant cyclophosphamide versus antithymocyte globulin in patients with acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: A study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer.* 2023 Dec 1;129(23):3735-3745.

⁴ Gooptu M, Romee R, St Martin A, Arora M, Al Malki M, Antin JH, et al. HLA-haploidentical vs. matched unrelated donor transplants with posttransplant cyclophosphamide-based prophylaxis. *Blood.* 2021;138(3):273–82..

Gr 2-4 Gr 3-4 d100	Iqbal 2023 ¹ [21 vs 59] sirolimus/PTCY vs MTX/Tac]	&Sirolimus 17.2% 7%	MTX+Tac 34.5% 11.5%	Ns But shorter time to IS discontinuation (138 vs 232 days, p<0.001)	LOW
Grade 3-4	Jindra 2022 EBMT (68 vs 315)	3.5%	ATG 7.5%	ns	NA
Gr 2-4 Gr 3-4	Lazzari 2022 [101 UD] ²	&Sirolimus 21% 7%			LOW
Gr 2-4	Lorentino 2021 retrosp 409 PB UD >= 9/10 ³	28%			VERY LOW
D180 grade 2-4 Gr 3-4	Mehta 2022 ⁴ (246 vs 306)	52% 8%	ATG + Tac/MTX 42% 9%	P=0.03 ns	MODERATE
Gr 2-4 Gr 3-4	Mehta 2022 bis [242 vs 144; MUD & MSD]	&Tac 38% 8%	PTCY/Tac/MMF 67% 10%	Ns MMF lower rate of grade 1- 2 GI and skin	LOW for mixed MSD & MUD
Gr 2-4	Moiseev 2016 matched cohort 68 vs 106 UD PB ⁵	19%	45%	P=0.0003	LOW
Gr 2-4	Nagler 2021 retrosp 192 PB UD ⁶	29.7%			LOW

¹ Iqbal M, Nieto FAM, Brannick KM, Li Z, Murthy H, Foran J, Roy V, Kharfan-Dabaja MA, Ayala E. A Calcineurin Inhibitor Free Graft Versus Host Disease Prophylaxis for Patients Undergoing Matched Related and Matched Unrelated Donor Allogeneic Hematopoietic Cell Transplant. *Transplant Cell Ther.* 2023 May;29(5):327.e1-327.e9.

² Lazzari L, Balaguer-Roselló A, Montoro J, Greco R, Hernani R, Lupo-Stanghellini MT, Villalba M, Giglio F, Facal A, Lorentino F, Guerreiro M, Bruno A, Pérez A, Xue E, Clerici D, Piemontese S, Piñana JL, Sanz MÁ, Solano C, de la Rubia J, Ciceri F, Peccatori J, Sanz J. Post-transplant cyclophosphamide and sirolimus based graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia. *Bone Marrow Transplant.* 2022 Sep;57(9):1389-1398.

³ Lorentino F, Labopin M, Ciceri F, Vago L, Fleischhauer K, Afanasyev B, et al. Post-transplantation cyclophosphamide GvHD prophylaxis after hematopoietic stem cell transplantation from 9/10 or 10/10 HLA-matched unrelated donors for acute leukemia. *Leukemia.* 2021;35(2):585-94.

⁴ Mehta RS, Saliba RM, Rondon G, Al-Atrash G, Bashir Q, Hosing CM, Kebriaei P, Khouri I, Nieto Y, Oran B, Popat UR, Qazilbash MH, Ramdial J, Srour SA, Champlin RE, Rezvani K, Shpall EJ, Alousi AM. Post-Transplantation Cyclophosphamide Versus Tacrolimus and Methotrexate Graft-Versus-Host Disease Prophylaxis for HLA-Matched Donor Transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2022 Oct;28(10):695.e1-695.e10.

⁵ Moiseev IS, Pirogova OV, Alyanski AL, et al. Graft-versus-host disease prophylaxis in unrelated peripheral blood stem cell transplantation with post-transplantation cyclophosphamide, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2016;22(6):1037-1042.

⁶ Nagler A, Labopin M, Dholaria B, Angelucci E, Afanasyev B, Cornelissen JJ, et al. Comparison of haploidentical bone marrow versus matched unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation with posttransplant cyclophosphamide in patients with acute leukemia. *Clin Cancer Res.* 2021;27(3):843-51.

Gr 2-4 (3-4)	Nagler 2023 CR2 AML (127 pts) ¹	26.2% (9.2%)			LOW
D100 gr 3-4	Novitzky-Basso 2021 [188 MUD; RIC] ²	+ATG/CSA 7.5%	-	-	LOW
Gr 2-4	Pedraza 2021 retrosp 54 UD PB ³	32%			LOW
Gr 2-4	Sahebi 2021 72 UD for MM ⁴ (+ CysA and MMF)	30%			LOW
Gr 2-4	Salas 2021 retrosp 173 UD PB ⁵	12.6-20% according to ATG dose (associated with PTCy d 3,4 and CysA)	-		LOW Includes mismatched <20%
Gr 2-4	Sanz 2020 retrosp 213 UD PB ⁶	28%			LOW
Gr 2-4	Sanz 2021 ⁷ retrosp EBMT 94 UD LLA CR1	41% (15% gr 3-4)			LOW

¹ Nagler, A., Labopin, M., Swoboda, R. *et al.* Allogeneic stem cell transplantation for patients with acute myeloid leukemia (AML) in second complete remission (CR2) transplanted from unrelated donors with post-transplant cyclophosphamide (PTCy). A study on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* (2023). <https://doi-org.bvsp.idm.oclc.org/10.1038/s41409-023-01940-6>

² Novitzky-Basso I, Remberger M, Chen C, et al. Anti-thymocyte Globulin and Post-Transplant Cyclophosphamide do not abrogate the inferior outcome risk conferred by human leukocyte antigen-A and -B mismatched donors. *Eur J Haematol.* 2022;108:288–297

³ Pedraza A, Jorge S, Suárez-Lledó M, Pereira A, Gutiérrez-García G, Fernández-Avilés F, et al. High-dose cyclophosphamide and tacrolimus as graft-versus-host disease prophylaxis for matched and mismatched unrelated donor transplantation. *Transplant Cell Ther.* 2021;27(7):619.e1-.e8.

⁴ F. Sahebi et al. / *Transplantation and Cellular Therapy* 27 (2021) 999.e1_999.e10

⁵ Salas MQ, Atenafu EG, Law AD, Lam W, Pasic I, Chen C, et al. Lower dose of ATG combined with post-transplant cyclophosphamide for HLA matched RIC alloHCT is associated with effective control of GVHD and less viral infections. *Leuk Lymphoma.* 2021;62(14):3373–83. <https://doi.org/10.1080/10428194.2021.1942819>

⁶ Sanz J, Galimard JE, Labopin M, Afanasyev B, Angelucci E, Ciceri F, et al. Post-transplant cyclophosphamide after matched sibling, unrelated and haploidentical donor transplants in patients with acute myeloid leukemia: a comparative study of the ALWP EBMT. *J Hematol Oncol.* 2020;13(1):46. <https://doi.org/10.1186/s13045-020-00882-6>.

⁷ Post-transplant cyclophosphamide containing regimens after matched sibling, matched unrelated and haploidentical donor transplants in patients with acute lymphoblastic leukemia in first complete remission, a comparative study of the ALWP of the EBMT. Jaime Sanz^{1,2*}, Jacques-Emmanuel Galimard³, Myriam Labopin³, *J Hematol Oncol* 2021;14: 84. <https://doi.org/10.1186/s13045-021-01094-2>

Gr 2-4 d 180	Shimoni 2022 EBMT ¹ #274 10/10 + 234 sibling donor	22.8% (6.2% gr 3-4)			NA
Gr 2-4 d100	Sahebi 2021 ² [#72 pts, EBMT registry]	37%			LOW
Gr 2-4 d100	Zhogolev 2022 EBMT #135 AML UD 10/10	11.1%			NA
Gr 2-4	Zu 2922 RCT 53 vs 51 UD PB (65 pts mismatched)	20 mg/Kg gg 3,4 + ATG 6 mg/Kg 24.5%	PTCY + ATG 10 mg/Kg 47.1%	P = 0.017	LOW ³

OUTCOME	END POINT	STUDY	PTCY	COMPARATOR	RELATIVE EFFECT	QUALITY
cGVHD	2 yr	Ardizzone 2022 full cohort	31.9%			VERY LOW (indirectness)
	2 yr mod-sev	Ardizzone 2022 full cohort	24.5%			VERY LOW (indirectness)
	1 yr treated IS	Bolanos-Meade 2019	22%	29%, 33% (37% all)	P=0.005	NA
	2 yr extensive	Brissot 2020 ⁴	18.5%	13.1%		NA
		Brissot 2020 #156 PB UD vs 1309 ATG PB UD	28.8%	29.2%		LOW
	2 yr Extensive 2 yr	Broers 2022 RCT (HOVON 96)	43% 16%	65% 48%	HR, 0.36 [0.21-0.64]; P, .001).	MODERATE
	All extensive	Giebel 2022	36% 17%	27% 10%	NS HR = 0.54; 95% CI, 0.3-0.98, p = 0.04 in favour to ATG	NA
	2 yr	Gooptu 2021	29%			LOW
	2 yr all severe	Greco 2021	24% 4%			LOW

¹ A. Shimoni¹, C. Peczynski², M. Labopin², A. Kulagin³, E. Meijer⁴, J. Cornelissen⁵, F. Ciceri⁶, G. Choi⁷, J. Sanz⁸, M. Rovira⁹, G. Van Gorkom¹⁰, N. Kröger¹¹, Y. Koc¹², J. Vydra¹³, J. Diez-Martin¹⁴, C. Solano¹⁵, P. Chiusolo¹⁶, A. Nagler¹, M. Mohty¹⁷ Post-transplant cyclophosphamide separates graft-versus host disease (GVHD) and graft versus leukemia (gvl) effects after HLA- matched stem-cell transplantation (sct) for AML. P009

² Sahebi F, EikemaDJ, Koster L, KrogerN, Meijer E, Doesumvan JA, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for graft-versus- host disease prophylaxis in multiple myeloma patients who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation: First comparison by donor type. A study from the chronic malignancies working party of the European society for blood and marrow transplantation. *Transplant Cell Ther* (2021) 27(12):999.e1–999.e10. doi: 10.1016/j.jct.2021.09.008

³ Small sample size and >50% mismatched patients limit the transferability of the results

⁴ Brissot E, Labopin M, Moiseev I, et al. Post-transplant cyclophosphamide versus antithymocyte globulin in patients with acute myeloid leukemia in first complete remission undergoing allogeneic stem cell transplantation from 10/10 HLA-matched unrelated donors. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):87.

1 yr	Holtan 2022 RCT ASH (includes 288 MUD)	PTCY + Tac + MMF 21.9%	Tac + MMF 35.15		NA
cGVHD requiring treatment	Iqbal 2023	17.7%	48.2%		LOW
2yr freedom from cGVHD	Iqbal 2023	75%	20%	P=0.005	LOW
Mod-severe	Jindra 2022 (matched cohort)	4.2%	18%	P=0.03 mod P=0.3 severe	NA
Any Mod-severe severe	Lazzari 2022	37% 25% 8%			LOW
2yr extensive	Lorentino 2021	20-21%			VERY LOW
3 yr	Mehta 2022	18%	19%	ns	MODERATE
2 yr cGVHD Treated SR/SD cGVHD	Mehta2022bis	14% 8% 5%	18% 7% 15%	ns PTCY w/wo MMF	LOW for mixed MSD & MUD
Mod-sev	Moiseev 2016	16%	65%		LOW
2 yr	Nagler 2021	21.1%			LOW
Mod-severe	Novitzky-Basso 2021	10.5%			LOW
2 yr mod-sev	Pedraza 2021	14%			LOW
2 yr	Sahebi 2021	27%			LOW
1 yr mod-sev	Salas 2021 retros 173 UD PB	10.9-16.1%	-		LOW
2 yr extensive	Sanz 2020	18%	-		LOW
extensive	Sanz 2021	17%			LOW
2 yr all extensive	Shimoni 2022 EBMT	35.5% 17.7%			NA
1 yr	Sahebi 2021 ¹ [#72 pts, EBMT registry]	30%			LOW
2 yr	Zu 2022 RCT	14.1%	PTCY + ATG higher dose 33.3%	Diff= - 9.2% P=0.013	LOW (indirectness)

OUTCOME	END POINT	STUDY	PTCY	COMPARATOR	RELATIVE EFFECT	QUALITY
---------	-----------	-------	------	------------	-----------------	---------

¹ Sahebi F, EikemaDJ, Koster L, KrogerN, Meijer E, Doesumvan JA, et al. Posttransplantation cyclophosphamide for graft-versus- host disease prophylaxis in multiple myeloma patients who underwent allogeneic hematopoietic cell transplantation: First comparison by donor type. A study from the chronic malignancies working party of the European society for blood and marrow transplantation. Transplant Cell Ther (2021) 27(12):999.e1–999.e10. doi: 10.1016/j.jctct.2021.09.008

NRM

2 yr TRM	Ardizzola 2022 full cohort	17.5%			VERY LOW (indirectness)
1 yr TRM	Bolanos-Meade 2019	11%	16-17%		LOW
2 yr	Brissot 2020	15.2%	16.7%		LOW
3 yr	Broers 2022 RCT (HOVON 96)	10%	14%	P=0.51	MODERATE
2 yr	Giebel 2022 (LLA)	11%	16%	ns	NA
2 yr	Gooptu 2021	8%			LOW
2 yrTRM	Greco 2021	12%			LOW
2 yr	Iqbal 2023	14.1%	31.9%	ns	LOW
2 yr	Jindra 2022	9%	19%	P=0.023	NA
TRM	Lazzari 2022	8%			LOW
2 yr	Lorentino 2021	16-20%	-		VERY LOW
3 yr	Mehta 2022	13%	23% PTCY + MMF	P=0.002 HR 0.5 (0.3-0.7) in favour of MMF	MODERATE
2 yr	Mehta2022bis	10%	13%		LOW for mixed MSD & MUD
2 yr	Moiseev 2016	16%	36%		LOW
2 yr	Nagler 2021	14.9%			LOW
2 yr	Nagler 2023 CR2	17.2%			LOW
D100	Novitzky-basso 2021	11%			LOW
1 yr		11.7%			
1 yr	Pedraza 2021	9%	-		LOW
1 yr	Pedraza 2023 [#83 MUD]	11-15%			LOW
2 yr	Sahebi 2021	15%			LOW
2 yr	Salas 2021	17.8-14.9%	-		LOW
2 yr	Sanz 2020	14%			LOW
	Sanz 2021	18%			LOW
2 yr	Zhogolev 2022	14%			NA
	Zu 2022 RCT	13.2%	34.5%	-21.3% p=0.049	LOW for indirectness

OUTCOME	END POINT	STUDY	PTCY	COMPARATOR	RELATIVE EFFECT	QUALITY
GRFS	1 yr	Bolanos-Meade 2019	43%	28-35%		LOW
	2 yr	Brissot 2020	41.6%	49.3%		LOW
	1 yr	Broers 2022 HOVON RCT	45%	21%	HR 0.50 (0.34-0.74) irrespective of donor	MODERATE
	2 yr	Giebel 2022 (LLA)	56%	50% ATG	ns	NA
	2 yr LFS	Giebel 2022 (LLA)	71%	59%	P=0.01 HR = 1.57; 95% CI, 1.01-2.45, p = 0.045 in favour to PTCY	NA
	2 yr	Greco 2021	56%			LOW

1 yr	Holtan 2022 RCT	5PTCY + Tac + MMF2.9%	Tac + MMF 34.9%	HR 0.641, 95% confidence interval [CI] 0.492 to 0.835, p=0.001	NA
2 yr	Iqbal 2023	58%	13%p=0.003		LOW
2 yr	Lazzari 2022	46%			LOW
2 yr	Lorentino 2021	59-62%			VERY LOW
3 yr	Mehta 2022	47%	37% PTCY + MMF	P=0.01	MODERATE
2 yr	Moiseev 2016	52%	12%		LOW
2 yr	Nagler 2021	44.1%			LOW
2 yr	Nagler 2023 CR2	49.3%			LOW
2 yr	Novitzky-Basso 2021	58.8%			LOW
2 yr	Salas 2021	48-44.5%	-		LOW
2 yr	Sanz 2020	42%			LOW
2 yr	Sanz 2021	44%			LOW
2 yr	Shaebi 2021	42%			LOW
2 yr	Zhogolev 2022	53%			NA

OUTCOME	END POINT	STUDY	PTCY	COMPARATOR	RELATIVE EFFECT	QUALITY
<i>Relapse incidence</i>	2 yr	Ardizzola 2022 full cohort	20%			VERY LOW (indirectness)
	1 yr	Bolanos-Meade 2019	28%	24-31%		LOW
	2 yr	Brissot 2020	25.2%	23.7%		LOW
	3 yr	Broers 2022 HOVON RCT	24%	32%	P=0.27	MODERATE
	2 yr	Giebel 2022 (LLA)	18%	25%	P=0.046	NA
	2 yr	Gooptu 2021	37%			LOW
	2 yr	Greco 2021	22%			LOW
	2 yr	Iqbal 2022	15.4%	29.3%	P=0.34	LOW
	2 yr	Jindra 2022	28%	38%	0.089	NA
	2 yr	Lazzari 2022	20%			LOW
	2 yr	Lorentino 2021	24-28%			VERY LOW
	2 yr	Mehta2022bis	34%	19% PTCY + MMF	HR 0.5 (0.3-0.9) in favour of MMF	LOW (mixed MSD & MUD)
	2 yr	Moiseev 2016	19%	27%		LOW
	2 yr	Nagler 2021	26.4%			LOW
	2 yr	Nagler 2023 CR2	21.1%			LOW
	2 yr	Novitzky-Basso 2021	23.6%			LOW
	3 yr	Pedraza 2021	25%			LOW
	1 yr	Pedraza 2023	21-26%			LOW

2 yr	Sahebi 2021	44%			LOW
2 yr	Salas 2021	25.1-23%	-		LOW
2 yr	Sanz 2020	25%			LOW
	Sanz 2021	20%			LOE
2 yr	Zhogolev 2022	7%			NA

OUTCOME	END POINT	STUDY	PTCY	COMPARATOR	RELATIVE EFFECT	QUALITY
<i>OS</i>	2 yr	Ardizzola 2022 full cohort	66.2%			VERY LOW (indirectness)
	1 yr	Bolanos-Meade 2019	71%	66-71%		LOW
	2 yr	Brissot 2020	62.7%	64.8%		LOW
	3 yr	Broers 2022 Hovon RCT	71%	65%	ns	MODERATE
	2 yr	Giebel 2022 (LLA)	82%	74%	ns	NA
	2 yr	Gooptu 2021	67%			LOW
	2 yr	Greco 2021	72%			LOW
	2 yr	Iqbal 2022	74.8%	57.5%	P=0.23	LOW
	2 yr	Jindra 2022	75.6%	72.6%	ns	NA
	2 yr	Lazzari 2022	78%			LOW
	2 yr	Lorentino 2021	40-43%			VERY LOW
	3 yr	Mehta 2022	61%	55%	P=0.05	MODERATE
	2 yr	Mehta 2022bis	68%	69%	Ns PTCY w/wo MMF	LOW for mixed MSD & MUD
	2yr	Moiseev 2016	69%	40%		LOW
	2 yr	Nagler 2021	64.3%			LOW
	2 yr	Nagler 2023	65.2%			LOW
	2 yr	Novitzky-Basso 2021	68.5%			LOW
	3 yr	Pedraza 2021	65%			LOW
	2 yr	Pedraza 2023	69-70%			LOW
	2 yr	Sahebi 2021	62%			LOW
	2 yr	Sanz 2020	68%			LOW
		Sanz 2021	69%			LOW
	2 yr	Zhogolev 202	82%			NA

OUTCOME	END POINT	STUDY	PTCY	COMPARATOR	RELATIVE EFFECT	QUALITY
<i>PFS</i>	2 yr	Ardizzola 202 full cohort	62.5%			VERY LOW (indirectness)
	2 yr	Greco 2021	66%			LOW
	2 yr RFS	Iqbal 2023	71.3%	48.75	P=0.19	VERY LOW
	3 YR	Mehta 2022	57%	48%	P=0.01 HR 0.7 (0.6-0.9)	MODERATE
	2 yr	Mehta2022bis	56%	68%	HR 0.7 (0.5-0.9) in favour of MMF addon to PTCY	LOW for mixed MSD & MUD

2 yr LFS	Nagler 2023	61.7%			LOW
2 yr RFS	Pedraza 2023	52-57%			LOW
2 yr	Salas 2021	64.7%			LOW
2 yr	Sahebi 2021	41%			LOW

Additional outcomes

- By comparing 79 pts (MUD) receiving PTCY vs 118 ATG (MUD), Aydin (2022 EBMT meeting) showed 22% vs 7% cumulative incidence of bacterial infections in the first 30 days but the reverse was true > 30 days (35% vs 14%). Bacterial infection density was 4.83 infections /100 patient days vs 2.25 (p<0.001) in the first 100 days, while it was 0.17 vs 2.03 (p<0.01) after day 100. CMV reactivations were more frequent in ATG recipients (37% vs 16%) and also CMV disease (10% vs 0%) followed the same trend. Similarly, the density of viral infections was higher in the ATG group after day 100 (4.83 vs 2.25, p<0.01) and overall in the first year post-transplant (2.03 vs 0.17, p<0.01).
- Mehta 2022: in the MUD group ATG treated patients incurred fewer 6mo infections months (44%) than the PTCy group (53%) (P= .01), but a significantly higher incidence of viral infections (59% versus 46%, respectively; P< .001), and similar incidence of fungal infections (4% versus 3%, respectively; P= .5). The incidences of cytomegalovirus (CMV: 35% versus 24%, respectively; P= .002) and Epstein-Barr virus (EBV; 11% versus 2%, respectively; P< .001) were significantly higher in the Tac/MTX/ATG than in the PTCy-group, whereas that of adenovirus was similar (3% versus 2%, respectively; P= .4). There were 7 cases of EBV-related post-transplantation lymphoproliferative disease in the Tac/MTX/ATG group versus 1 in the PTCy group. Furthermore, deaths due to viral infections were also significantly higher in the Tac/MTX/ATG than in the PTCy-group (5% versus 1% at 1-year, respectively; P= .02), although deaths due to bacterial infections were similar (1% versus 2% at 1 year, respectively;P= .3) (Supplementary Table S6).

Excluded studies:

- Spyridonidis 2022¹: retrospective EBMT study comparing 151 pts receiving PTCY + ATG versus 421 receiving PTCY without ATG (MUD): ns in major outcomes. Excluded since it did not compare PTCY vs non-PTCY prophylaxis.
- Gao F, et al. Annals of Hematology (2021) 100:529–540. Post-transplant cyclophosphamide versus antithymocyte globulin in allogeneic hematopoietic cell transplantation: a meta-analysis. Included 149 (PTCY) vs 654 (ATG) recipients of HSCT from MUD or MMUD out of 1871 overall patients: no subgroup analysis provided.

¹ Syridonidis A , Labopin M, Brissot E, et al. Should anti-thymocyte globulin be added in post-transplant cyclophosphamide based matched unrelated donor peripheral blood stem cell transplantation for acute myeloid leukemia? Astudy on behalf of the Acute Leukemia Working Party of the EBMT. Bone marrow transplant 2022, 57:1774-1780. <https://doi.org/10.1038/s41409-022-01816-1>

QUESITO 2

DOMANDA

È preferibile usare Ruxolitinib rispetto all'aggiunta di immunosoppressori in pazienti con GVHD acuta refrattaria allo steroide?

POPOLAZIONE:	pazienti con GVHD acuta refrattaria allo steroide
INTERVENTO:	Ruxolitinib
CONFRONTO:	aggiunta di altri immunosoppressori (BAT – miglior terapia disponibile)
ESITI PRINCIPALI:	Risposta globale e completa aGVHD, incidenza cGVHD, NRM, OS, RI, eventi avversi severi globali e infettivi
SETTING:	SSN
PROSPETTIVA:	Paziente
CONFLITTI DI INTERESSE:	E' stata applicata la policy sul conflitto di interessi GITMO; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Ruxolitinib è stato approvato da parte di EMA e FDA sulla base di un RCT per il trattamento della SR-aGVHD.	
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input checked="" type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>Un RCT (REACH 2),¹ e 3 meta-analisi^{2,3,4} hanno riportato risultati relativi al confronto di Ruxolitinib rispetto all'aggiunta di altri immunosoppressori per la terapia della SR-aGVHD. Nello studio randomizzato, la percentuale di risposta globale della aGVHD è stata pari a 62% nel gruppo ruxolitinib rispetto a 39% nel gruppo di controllo con BAT (OR 2.64; IC95%: 1,65-4,22). I dati delle meta-analisi rientravano nello stesso intervallo di effetto relativo. La FFS a 1 mese e a 18 mesi è risultata costantemente superiore nei pazienti con ruxolitinib- pazienti trattati con SR-aGVHD. Nel loro insieme, il RCT e i dati aggregati dei vari studi retrospettivi hanno mostrato percentuali di RC e risposta globale più elevate e una migliore FFS.</p>	<p>Per i pazienti in età pediatrica < 12 anni al momento non vi sono studi RCT pubblicati, sebbene sia in corso lo studio di fase II-III REACH 4 i cui risultati preliminari sono sovrapponibili se non migliori rispetto a quelli della popolazione adulta. Gli studi retrospettivi pubblicati mostrano risultati incoraggianti, per cui ruxolitinib può essere utilizzato come farmaco off-label anche in questa fascia di popolazione.^{5,6}</p>
<h3 style="margin: 0;">Effetti indesiderabili</h3> <p style="margin: 0;">Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>Nel RCT, a NRM non era diversa nei pazienti trattati con ruxolitinib rispetto al controllo non è stato riportato un aumento rilevante delle tossicità ematologiche o extra-ematologiche.</p>	

¹ Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 1800–10.

² Fan S, Huo WX, Yang Y, Shen MZ, Mo XD. Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory graft-versus-host disease: a meta-analysis. *Front Immunol* 2022; 13: 954268.

³ Hui L, Qi L, Guoyu H, Xuliang S, Meiao T. Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol* 2020; 13: 565–75.

⁴ Zhang MY, Zhao P, Zhang Y, Wang JS. Efficacy and safety of ruxolitinib for steroid-refractory graft-versus-host disease: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *PLoS One* 2022; 17: e0271979.

⁵ González Vicent M, Molina B, González de Pablo J et al. Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children: Clinical and immunological results. *Am J Hematol*. 2019;94:319–326.

⁶ Laisne L, Neven B, Dalle JH et al. Ruxolitinib in children with steroid refractory acute graft versus host disease: a multicenter study of the pediatric group of SFGM-TC. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(9): e28233

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> molto bassa<input type="radio"/> Bassa<input checked="" type="radio"/> Moderata<input type="radio"/> Alta<input type="radio"/> Nessuno studio incluso	L'insieme delle evidenze è stato giudicato di qualità moderata (imprecisione per scarsa numerosità delle varie opzioni BAT)	Nel RCT, le opzioni di BAT sono numerose (9) e c'è una notevole variabilità nelle percentuali di risposta: la superiorità di Ruxolitinib potrebbe non essere confermata qualora si considerasse un confronto con singole opzioni terapeutiche incluse nella BAT che sono risultate maggiormente efficaci (ad es. confronto con ECP). Inoltre il gruppo di controllo nello studio randomizzato non ha ricevuto abatacept, che rappresenta una nuova opzione di trattamento.

Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"><input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità<input type="radio"/> Probabile importante incertezza o variabilità<input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità<input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante	Non si ravvede una variabilità sui valori attribuiti dai pazienti agli esiti.	

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
---------	---------------------------------	---------------------------

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce nè l'intervento nè il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input checked="" type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Nessun problema	
Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>Poiché Ruxolitinib è un agente orale, l'assorbimento potrebbe essere ridotto nei pazienti con diarrea grave correlata a aGVHD.</p> <p>Impatto sui costi del SSN (esclusa scontistica confidenziale): Ruxolitinib</p> <ul style="list-style-type: none"> - prezzo ex factory per 56 cp da 10/15/20 mg: 4188.80 euro - costo di 1 trattamento di 28gg a 10/15/20 mg x 2/die: 4188.80 euro <p>Fonte: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2493101/Classe_H_per_nome_commerciale_15-1-2024.csv</p>	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Variano	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/>
--	---	---	--	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con GVHD acuta refrattaria allo steroide, il panel raccomanda Ruxolitinib come il trattamento di scelta.

Giustificazione

Considerazioni relative al sottogruppo

Poiché il RCT ha arruolato pazienti di età ≥ 12 anni, tale raccomandazione può essere estesa anche a un sottogruppo di pazienti pediatrici.

Per i pazienti in età pediatrica < 12 anni al momento non vi sono studi RCT pubblicati, sebbene sia in corso lo studio di fase II-III REACH 4 i cui risultati preliminari sono sovrapponibili se non migliori rispetto a quelli della popolazione adulta. Gli studi retrospettivi pubblicati mostrano risultati incoraggianti, per cui ruxolitinib può essere utilizzato come farmaco off-label anche in questa fascia di popolazione.

Summary of findings

OUTCOME	END POINT	STUDIES	RUXOLITINIB	COMPARATOR	RELATIVE EFFECT	QUALITY
<i>NRM 6 mo</i>	1 yr OS	Hui 2020 meta-analysis of 2 studies	60% (49-73%)			MODERATE
	Median OS (mo)	REACH 2	11.1	6.5	HR 0.83; 0.60-1.15	MODERATE
<i>FFS</i>		Zhang 2022 meta-analysis of 7 studies (230 patients)	57.5% (95% CI: 46.9%-67.4%)	-	-	MODERATE
	Median months	REACH 2	5.0	1.0	HR 0.46; 0.35-0.60	MODERATE
<i>GVHD severity</i>	ORR 28d	1 RCT (REACH 2) 1 phase 2 (REACH 1): 49 SR pts with aGVHD grade 2-4	62% ¹ 55% (83% gr 2, 41% gr 3, 43% gr 4) ²	39% (19% CR]	OR 2.64; 95% CI 1.65–4.22; P<0.001	MODERATE
	ORR	Zhang 2022 meta-analysis of 19 studies enrolling 1358 patients	73.1% (52-87%) ³			MODERATE ⁴

¹ durable day-56 ORR was also higher in the ruxolitinib group vs the control group (40% vs 22%)

median time to response 7 days

³ overall 13 studies: 74.9% (66.6-81.9%) \rightarrow 79% removing 2 studies. Includes 4 studies devoted to children Grade II vs. grade III–IV. Four studies involving 104 patients with aGVHD reported response rates [14, 16, 18, 21]. Patients with grade II SR-aGVHD showed a better clinical response than patients with grade III–IV SR-aGVHD (ORR: OR = 3.83, 95% CI: 1.37–10.73, p = 0.01, I2 = 0%, Fig 7A and CR: OR = 3.29, 95% CI: 1.30–8.31, p = 0.01, I2 = 0%; Fig 7B; respectively)

⁴ (incl 638 REACH pts) \rightarrow 13 non-randomized including 322 aGVHD patients \rightarrow 4 studies devoted to adults (152 pts)

ORR	Hui 2020 meta-analysis of 16 studies (158 patients)	85% (67-94) ¹			MODERATE
ORR	Hui 2020 meta-analysis (158 pts)	77% [CRR 34%]			MODERATE
ORR	See references by Fan 2022 (mixed studies) ² Abu-Dalle 2014 meta-analysis (ECP)		ATG 30-31% ECP 66-75% ³ MMF 31-67% Etanercept 46-68% MSC 71%		NA
CR	See references by Fan 2022 (mixed studies) Thielen 2018 pool analysis for MSC in SR aGVHD grade II-IV ⁴ Abu-Dalle 2014 meta-analysis (ECP)		ATG 8-14% ECP 52-75% ⁵ MMF 0-31% Etanercept 0-31% MSC 9-65%		NA
CR	Hui 2020 meta-analysis (158 pts)	30% (16-49)			MODERATE
CR	Gomez 2022 Ash real life study 104 adults	57.6%			NA
CR CR d28	Fan 2022 meta-analysis (24 studies enrolling 643 patients)	49% 39%			LOW
CR d28	REACH 2 REACH 1	34% 27%			MODERATE
CR	Gomez 2022 ASH real life study 104 adults	30.7%			NA
Resistance	Abedin 2021 BJH real-world study (307 patients)	48/307			LOW

Additional OUTCOMES	END POINT	STUDIES	RUXOLITINIB	COMPARATOR
ADVERSE EVENTS	Infections	Fan 2022 meta-analysis	75%	

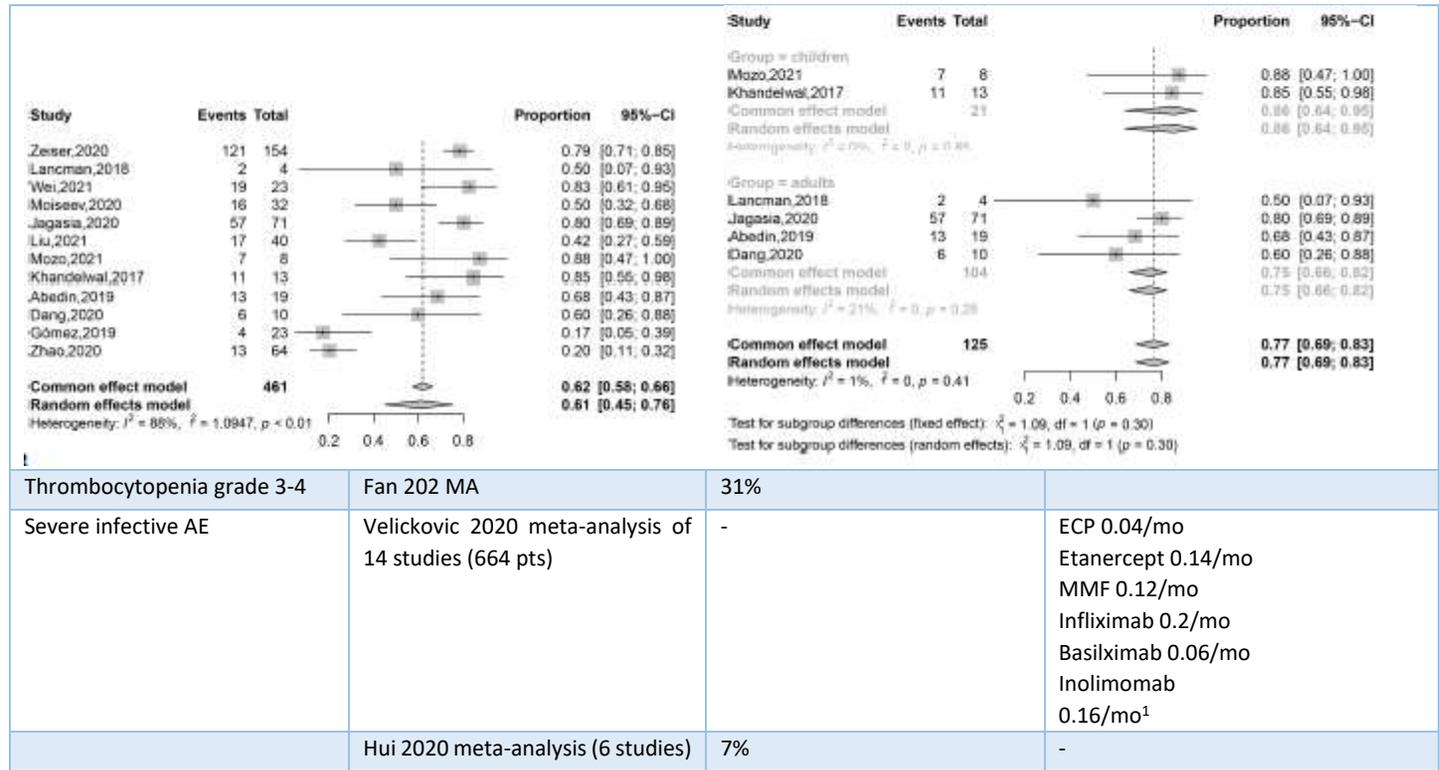
¹ 87% steroid dose reduction allowed

² Daclizumab, inolimumab and denileukin difitox ORR 71%, 54% and 56%, respectively

³ Abu-Dalle: Skin 84%, gastrointestinal 65%

⁴ Pooled data from 327 patients reported by 14 studies: CR 43.4% nCR 43.7%

⁵ Discontinuation of IS therapy 23% (Abu-Dalle 2014)



RELAPSE

¹ bacterial infection of 2.84 and 3.26 times higher in patients treated with inolimomab and etanercept, respectively, relative to patients treated with MMF.

QUESITO 3

DOMANDA

È preferibile usare ECP rispetto all'aggiunta di immunosoppressori in pazienti con GVHD acuta refrattaria allo steroide?

POPOLAZIONE:	pazienti con GVHD acuta refrattaria allo steroide
INTERVENTO:	ECP
CONFRONTO:	aggiunta di altri immunosoppressori (BAT – miglior terapia disponibile)
ESITI PRINCIPALI:	Risposta globale e completa aGVHD, incidenza cGVHD, NRM, OS, RI, eventi avversi severi globali e infettivi
SETTING:	SSN
PROSPETTIVA:	Paziente
CONFLITTI DI INTERESSE:	E' stata applicata la policy sul conflitto di interessi GITMO; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>Recentemente l'EBMT ha aggiornato le raccomandazioni per la profilassi e la terapia della GVHD dopo il trapianto allogenico di CSE, riconoscendo la terapia con steroidi come trattamento standard di prima linea nella GvHD sia acuta (aGVHD) che cronica (cGVHD). Al momento della pubblicazione delle raccomandazioni EBMT, nessun trattamento - sia nella aGVHD che nella cGVHD - era stato formalmente riconosciuto come standard di terapia in seconda linea e successive.</p> <p>Non sono ad oggi disponibili trials disegnati per confrontare l'efficacia delle diverse opzioni di trattamento avanzato. Nelle raccomandazioni EBMT, per il trattamento di seconda linea della GvHD, i centri vengono esortati a stilare e seguire le proprie linee guida istituzionali e inoltre è raccomandato l'arruolamento nei trials clinici di tutti i pazienti, quando possibile.</p> <p>Tra le opzioni di seconda linea disponibili per il trattamento della GvHD è inclusa la fotoferesi extracorporea (Extra-Corporeal Photopheresis, ECP).</p>	
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>Storicamente l'ECP è stata considerata uno dei possibili trattamenti di seconda linea per i pazienti con aGVHD che falliscono la terapia classica di prima linea con steroidi ad alte dosi, come riportato nelle raccomandazioni di Best Practice sulla ECP prodotte da GITMO e SIDEM nel 2013.¹ Le evidenze negli anni successivi hanno rafforzato tale posizione dell'ECP: dal 2013 sono stati pubblicati oltre 21 studi riguardanti l'ECP (bibliografia riportata nella "Summary of findings") per la SR-cGVHD che hanno arruolato più di 1000 pazienti con una risposta globale aggregata del 66% (range 37-91%).²</p> <p>Studi prospettici³ hanno riportato una risposta globale del 69% (84% per aGVHD della cute, 55% per fegato, 65% per intestino). La quasi totalità dei pazienti trattati con ECP presenta una aGVHD cutanea associata eventualmente ad altri coinvolgimenti d'organo. Pertanto, le evidenze relative alla ECP sono direttamente e interamente applicabili alla aGVHD cutanea: tuttavia, poiché raramente sono riportate le percentuali di risposta specifiche per ogni coinvolgimento d'organo, il livello di evidenza è inferiore (in quanto indiretta) per la aGVHD che abbia solo localizzazioni non cutanee.</p> <p>In uno studio retrospettivo⁴ che ha analizzato 103 pazienti con SR-aGVHD di cui 79 avevano ricevuto ECP, l'uso di ECP era associato ad una migliore OS nell'analisi multivariata (HR 0,39; IC95% 0.20 – 0.75).</p>	

Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input checked="" type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>Una meta-analisi⁵ ha riportato un tasso inferiore di infezioni nei soggetti trattati con ECP in 2° e 3° linea rispetto ad altre strategie terapeutiche per SR-aGVHD (0,267 infezioni per paziente in 6 mesi vs 0,853 - 1,998 per le altre terapie). In uno studio retrospettivo monocentrico il 25% dei pazienti trattati ha riportato un'infezione correlata al catetere.⁶</p>	

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input checked="" type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>La certezza delle prove è stata giudicata alta per la disponibilità di meta-analisi di buona qualità e studi prospettici e la consistenza tra gli studi.</p>	
<p>Valori Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabile importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante 	<p>Non si ravvede una variabilità sui valori attribuiti dai pazienti agli esiti.</p>	
<p>Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce nè l'intervento nè il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input checked="" type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 		

Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessun problema	

Fattibilità		
E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>L'ECP richiede generalmente il posizionamento di un catetere venoso ad accesso centrale. È inoltre necessaria la pianificazione delle procedure secondo le disponibilità del centro di aferesi.</p> <p>Impatto sui costi del SSN (tariffe per le prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale):</p> <ul style="list-style-type: none"> - rimborso 99.83 FOTOCHEMIOTERAPIA EXTRACORPOREA: 900.60 euro - costo di 1 trattamento di 28gg per 2 sedute/sett: 7204.8 euro 	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Variano	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			

GIUDIZI							
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente si	Si		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata contro l'intervento ○	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto ○	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento ○	Raccomandazione forte a favore dell'intervento ●
--	---	---	--	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Il panel raccomanda l'ECP rispetto all'aggiunta di altri immunosoppressori come opzione di trattamento in seconda linea e successive nella GvHD acuta refrattaria. (raccomandazione forte a favore dell'intervento)

Giustificazione

Considerazioni relative al sottogruppo

References

1. Pierelli, L. et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion* 53, 2340–2352 (2013).
2. Nygaard M, Wichert S, Berlin G, Toss F. Extracorporeal photopheresis for graft-vs-host disease: A literature review and treatment guidelines proposed by the Nordic ECP Quality Group. *Eur J Haematol.* 2020 May;104(5):361-375.
3. Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T, et al. Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(11):1677-1686.
4. Solh MM, Farnham C, Solomon SR, Bashey A, Morris LE, Holland HK, Zhang X. Extracorporeal photopheresis (ECP) improves overall survival in the treatment of steroid refractory acute graft-versus-host disease (SR aGvHD). *Bone Marrow Transplant.* 2023 Feb;58(2):168-174.
5. Velickovic VM, McIlwaine E, Zhang R, Spelman T. Adverse events in second- and third-line treatments for acute and chronic graft-versus-host disease: systematic review. *Ther Adv Hematol.* 2020 Dec 8;11:2040620720977039.
6. P. López de Ugarriza, P.C. Tamayo Arroyo, E. Martínez Revuelta. Treatment of graft-versus-host disease with extracorporeal photopheresis. Experience in a center. *Bone Marrow Transplantation* 57:100–416 (2022); P203.

Summary of findings

NRM	98 patients affected by aGvHD – randomized, multicenter comparative study ¹⁶	ECP vs ATG in SR-aGvHD	HR 0.45 (p=0.018)	MODERATE ¹
	128 patients affected by aGvHD, multicentre, prospective study ¹⁸	ECP in SRaGvHD as second line - single arm	2-y NRM 33.8%	
	34 pediatric patients affected by aGvHD, single center ²⁰	ECP in SRaGvHD	TRM 16%	
	72 pediatric patients affected by aGvHD, single center ²¹	ECP in SRaGvHD	6 months TRM 4%	
	21 adult patients affected by aGvHD, single centre, prospective ²³	ECP in >= 2 nd line	1-y TRM 17.6%	
	99 adult patients affected by aGvHD, single centre, prospective ²⁴	ECP in >= 2 nd line	1-y TRM 22% 5-y TRM 31%	
	21 adult patients affected by aGvHD single centre, retrospective ²⁶	ECP in >= 2 nd line	OS 38%	
	81 adult patients affected by new onset acute GvHD - randomized, adaptive, Bayesian-designed, phase II trial ⁴⁷	Random PDN +/- ECP in 1 st line	ns	
	37 adult patients affected by new onset acute GvHD – single center retrospective study ⁵⁶	ECP in 1 st line	TRM 11%	
ORR	98 patients affected by aGvHD – randomized, multicenter comparative study ¹⁶	ECP vs ATG in SR-aGvHD	ORR 66% vs 32% (p=0.001)	MODERATE ²
	8 patients affected by aGvHD, single center, prospective ¹⁷	ECP single arm	ORR 3/8	
	128 patients affected by aGvHD, multicentre, prospective study ¹⁸	ECP in SRaGvHD as second line - single arm	ORR 77%	
	13 patients affected by aGvHD, single center ¹⁹	Mini-ECP	ORR 11/13	
	34 pediatric patients affected by aGvHD, single center ²⁰	ECP in SRaGvHD	ORR 65%	
	72 pediatric patients affected by aGvHD, single center ²¹	ECP in SRaGvHD	ORR 83%	
	45 adult patients affected by aGvHD, multicentre, retrospective ²²	ECP in 2 nd line	CR 91%	
	21 adult patients affected by aGvHD, single centre, prospective ²³	ECP in >= 2 nd line	ORR 84%	
	99 adult patients affected by aGvHD, single centre, prospective ²⁴	ECP in >= 2 nd line	ORR 75%	

¹ Seven prospective studies (1 randomized trial) enrolled overall 346 adult and 106 pediatric patients with refractory acute GvHD. A statistically significant reduction of NRM was reported by the randomized trial. Consistent results of 1year NRM lower than 25% were reported by the studies. Two further studies enrolled treatment-naïve aGvHD patients (indirect evidence). The body of evidence was judged to be moderate, due to mild limitations the quality in the randomized trial (not blinded).

² Twenty studies reported the response rates to ECP in patients with aGvHD. Most of the studies were retrospective, but also one randomized prospective study was reported. The ORR was consistently reported to be higher than 40%. The body of evidence was judged to be moderate, due to mild limitations the quality in the randomized trial (not blinded).

	21 adult patients affected by aGvHD single centre, retrospective ²⁶	ECP in \geq 2 nd line	ORR 57%	
	16 adult patients affected by aGvHD multicentre, prospective ²⁷	ECP in 2 nd line	ORR 75%	
	38 adult patients affected by aGvHD, single center, retrospective ²⁸	ECP in \geq 2 nd line	Day 28 ORR 61%	
	37 adult patients affected by aGvHD, prospective, multicentre ²⁹	ECP in \geq 2 nd line	ORR 72.9%	
	75 adult patients affected by aGvHD, retrospective, multicentre, observational ³⁰	ECP in \geq 2 nd line	ORR 42.7%	
	65 adult patients affected by aGvHD, retrospective multicentre study ³²	ECP in \geq 2 nd line	ORR 53%	
	39 pediatric patients affected by aGvHD, phase 3, prospective multicentre open label study ³³	ECP in 2 nd line	Day-28 ORR 55% Week 12 ORR 79%	
	81 adult patients affected by new onset acute GvHD - randomized, adaptive, Bayesian-designed, phase II trial ³⁴	Random PDN +/- ECP in 1 st line	Day-28 ORR 74% vs 56%	
	7 adult patients affected by new onset acute GvHD – single center, prospective ³⁵	ECP in 1 st line	CR 6/7 – PR 1/7	
	37 adult patients affected by new onset acute GvHD – single center retrospective study ³⁶	ECP in 1 st line	ORR 81%	
	18 adult patients affected by aGvHD – single center experience ³⁷	ECP + Ruxolitinib in \geq 2 nd line	ORR 55%	
Infezioni	664 patients affected by acute GvHD reported in a metanalysis ³⁹	ECP vs other second line therapies	In ECP arm 0.267 infections per patient over 6 months versus 0.853 – 1.998 infections per patient per 6 months in other treatment arm	MODERATE ¹
QOL	317 patients affected by acute or chronic GvHD – multicentre observational study ⁴⁰	Impact of ECP on QoL	Patients suffering from GvHD show significant improved QoL and health condition after approximately 10 ECP procedures	MODERATE ²

¹ Based on the large meta-analysis robust results, we judged the quality of evidence to be of moderate quality.

² The evidence on QOL amelioration was based on a single study of moderate quality because of case mix of aGVHD and cGVHD.

		with focus of beneficial effect when a lower baseline level is present. Such significant beneficial effects could also be found when comparison of the severity grading of the GvHD was followed over time.	
--	--	---	--

References

16. Jagasia, M. *et al.* Extracorporeal photopheresis versus anticytokine therapy as a second-line treatment for steroid-refractory acute GvHD: a multicenter comparative analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* **19**, 1129–1133 (2013).
17. Ussowicz, M. *et al.* Steroid-sparing effect of extracorporeal photopheresis in the therapy of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc* **45**, 3375–3380 (2013).
18. Das-Gupta, E. *et al.* Extracorporeal photopheresis as second-line treatment for acute graft-versus-host disease: impact on six-month freedom from treatment failure. *Haematologica* **99**, 1746–1752 (2014).
19. Hackstein, H., Amoros, J. J. V., Bein, G. & Woessmann, W. Successful use of miniphotopheresis for the treatment of graft-versus-host disease. *Transfusion* **54**, 2022–2027 (2014).
20. Berger, M., Albiani, R., Sini, B. & Fagioli, F. Extracorporeal photopheresis for graft-versus-host disease: the role of patient, transplant, and classification criteria and hematologic values on outcome-results from a large single-center study. *Transfusion* **55**, 736–747 (2015).
21. Calore, E. *et al.* Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease in Childhood with Extracorporeal Photochemotherapy/Photopheresis: The Padova Experience. *Biol Blood Marrow Transplant* **21**, 1963–1972 (2015).
22. Malagola, M. *et al.* Extracorporeal Photopheresis for Treatment of Acute and Chronic Graft Versus Host Disease: An Italian Multicentric Retrospective Analysis on 94 Patients on Behalf of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Transplantation* **100**, e147–e155 (2016).
23. Sakellari, I. *et al.* Favorable impact of extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft versus host disease: Prospective single-center study. *J Clin Apher* **33**, 654–660 (2018).
24. Worel, N. *et al.* Extracorporeal photopheresis as second-line therapy for patients with acute graft-versus-host disease: does the number of cells treated matter? *Transfusion* **58**, 1045–1053 (2018).
25. Axt, L. *et al.* Retrospective single center analysis of outcome, risk factors and therapy in steroid refractory graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **54**, 1805–1814 (2019).
26. Cid, J. *et al.* Efficacy and safety of one-day offline extracorporeal photopheresis schedule processing one total blood volume for treating patients with graft-versus-host disease. *Transfusion* **59**, 2636–2642 (2019).
27. Ni, M. *et al.* Shaping of CD56bri Natural Killer Cells in Patients With Steroid-Refractory/Resistant Acute Graft-vs.-Host Disease via Extracorporeal Photopheresis. *Frontiers in Immunology* **10**, (2019).
28. Nygaard, M. *et al.* Extracorporeal photopheresis is a valuable treatment option in steroidrefractory or steroid-dependent acute graft versus host disease-experience with three different approaches. *Bone Marrow Transplant* **54**, 150–154 (2019).
29. Amat, P. *et al.* Biomarker profile predicts clinical efficacy of extracorporeal photopheresis in steroid-resistant acute and chronic graft-vs-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *J Clin Apher* **36**, 697–710 (2021).
30. Batgi, H. *et al.* Extracorporeal photopheresis in the treatment of acute graft-versus-host disease: A multicenter experience. *Transfus Apher Sci* **60**, 103242 (2021).
31. Blaha, M. *et al.* Analysis of extracorporeal photopheresis within the frame of the WAA register. *Transfus Apher Sci* **60**, 103172 (2021).
32. Oarbeascoa, G. *et al.* Retrospective Multicenter Study of Extracorporeal Photopheresis in Steroid-Refractory Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **26**, 651–658 (2020).
33. Kitko, C. L. *et al.* A Prospective, Multicenter Study of Closed-System Extracorporeal Photopheresis for Children with Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther* **28**, 261.e1-261.e7 (2022).
34. Mehta, R. S. *et al.* Randomized phase II trial of extracorporeal phototherapy and steroids vs. steroids alone for newly diagnosed acute GvHD. *Bone Marrow Transplant* **56**, 1316–1324 (2021).
35. Castagna, L. *et al.* First-line extracorporeal photochemotherapy for acute GvHD after unmanipulated haploidentical BMT following nonmyeloablative conditioning and post transplantation CY. *Bone Marrow Transplant* **49**, 317–318 (2014).
36. Sestili, S. *et al.* Extracorporeal photopheresis as first-line strategy in the treatment of acute graft-versus-host disease after hematopoietic stem cell transplantation: A single-center experience.
37. *Cytotherapy* **22**, 445–449 (2020).
38. Modemann, F. *et al.* Ruxolitinib plus extracorporeal photopheresis (ECP) for steroid refractory acute graft-versus-host disease of lower GI-tract after allogeneic stem cell transplantation leads to increased regulatory T cell level. *Bone Marrow Transplant* **55**, 2286–2293 (2020).
39. Buder, K. *et al.* Extracorporeal photopheresis versus standard treatment for acute graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* **9**, CD009759 (2022).
40. Blaha, M. *et al.* Analysis of extracorporeal photopheresis within the frame of the WAA register. *Transfus Apher Sci* **60**, 103172 (2021).

QUESITO 4

DOMANDA

Gli agenti anti-TNF alfa dovrebbero essere usati in aggiunta alla terapia standard per la GVHD acuta refrattaria allo steroide?

POPOLAZIONE:	pazienti con GVHD acuta refrattari allo steroide
INTERVENTO:	Agenti anti-TNF alfa (etanercept, infliximab)
CONFRONTO:	terapia standard
ESITI PRINCIPALI:	Risposta globale, risposta completa, sopravvivenza libera da graft e ricaduta (GRFS), capacità di sospendere lo steroide, sopravvivenza globale, qualità di vita, eventi avversi severi, percentuale di riattivazione CMV, mortalità legata al trapianto
SETTING:	Ospedale
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	E' stata applicata la policy sul conflitto di interessi GITMO; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>Una delle maggiori limitazioni del trapianto allogenico di cellule staminali è la GVHD. Nonostante la profilassi standard, la GVHD si sviluppa in circa il 50% dei riceventi di allotrapianto e costituisce la maggior causa di mortalità non legata alla recidiva.</p> <p>Normalmente il trattamento di prima linea è sistemico, con alte dosi di glucocorticoidi; tuttavia, la risposta varia da circa il 60% nei pazienti con GVHD acuta di grado II al 30-40% nei pazienti con grado IV. Inoltre i glucocorticoidi sono associati ad effetti collaterali clinicamente significativi, che possono ridurre la qualità della vita dei pazienti e aumentare la suscettibilità alle infezioni. Per i pazienti con GVHD acuta refrattaria ai corticosteroidi, prima della pubblicazione delle LG EBMT 2024 nessun consenso esisteva per quanto riguarda il trattamento.</p> <p>Gli studi sperimentali a singolo braccio risalgono ad almeno un decennio fa.</p>	

Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Irrilevante <input checked="" type="radio"/> Piccolo <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>Confrontando le stime combinate delle proporzioni relative agli studi a singolo braccio per agenti anti-TNF alfa e controllo, le percentuali di risposta globale e completa risultano molto simili.</p> <p>Vedi SOF per i dettagli.</p>	
Effetti indesiderabili		
Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Piccola <input type="radio"/> Irrilevante <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>Confrontando le stime combinate delle proporzioni relative agli studi a singolo braccio per agenti anti-TNF alfa e controllo, si osserva una maggiore incidenza di effetti avversi per il controllo, mentre la riattivazione di CMV sembra essere più frequente con gli agenti anti-TNF alfa: tali considerazioni sono fortemente limitate dalla qualità molto bassa delle evidenze considerate.</p> <p>Vedi SOF per i dettagli.</p>	
Qualità delle prove		
Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input checked="" type="radio"/> Molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso	<p>Trattandosi di evidenze derivate da studi osservazionali prospettici o retrospettivi a singolo braccio (per il gruppo di controllo sono stati combinati i dati relativi ai bracci di controllo di RCT), non vi è nessuna garanzia di omogeneità prognostica tra i 2 gruppi. Inoltre le misure di effetto relativo non sono stimabili. Infine, trattandosi di studi osservazionali prospettici o retrospettivi a singolo braccio, gli studi con risultati non incoraggianti potrebbero non essere stati pubblicati, sollevando un forte sospetto di bias di pubblicazione.</p>	
Valori		
Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabile importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		Non sono disponibili dati relativi ad esiti importanti per i pazienti come la qualità di vita
---	--	---

Bilancio degli effetti

Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input checked="" type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		

Accettabilità

L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessun problema evidenziato	

Fattibilità

E' fattibile l'implementazione dell'intervento?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>Gli agenti anti-TNF alfa considerati (Infliximab, Etanercept) sono fuori indicazione per il trattamento della GVHD acuta refrattaria allo steroide: la fattibilità pertanto è limitata dalla necessità di richiesta off-label.</p> <p>Impatto sui costi del SSN (esclusa scontistica confidenziale): Etanercept</p>	

	<ul style="list-style-type: none"> - prezzo ex factory per 4 siringhe da 25 mg: 299.34 euro - costo di 1 trattamento di 28gg a 25 mg x 2/sett: 598.68 euro <p>Infliximab</p> <ul style="list-style-type: none"> - prezzo ex factory per 1 flacone per uso ev da 100 mg: 386.28 euro - costo di 1 trattamento di 28gg a 10 mg/kg/sett: 1545.12 euro <p>Fonte: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2493101/Classe_H_per_nome_commerciale_15-1-2024.csv</p>	
--	---	--

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevante	Piccolo	Moderata	Grande		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grande	Moderata	Piccola	Irrilevante		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="radio"/>
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti con GVHD acuta refrattaria allo steroide il panel raccomanda di usare gli agenti anti-TNF alfa o altri immunosoppressori

Giustificazione

Considerazioni relative al sottogruppo

Poiché gli agenti anti-TNF alfa sono approvati per il trattamento delle malattie infiammatorie croniche intestinali che condividono alcuni aspetti patologici con la GVHD intestinale, considerando che i dati riportati per gli agenti anti-TNF alfa riguardavano in larga parte pazienti con aGVHD intestinale laddove questa condizione può costituire un problema per la somministrazione di farmaci orali, il panel ha suggerito che, nel sottogruppo dei pazienti con aGVHD intestinale in cui Ruxolitinib non può essere utilizzato per problematiche di assorbimento, gli agenti anti-TNF alfa possono essere considerati un'opzione terapeutica.

Priorità della ricerca

Valutazione delle evidenze							Ne di pazienti		Effetto		Certezza delle evidenze	Importanza
Ne degli studi (anti-TNF alfa + controllo)	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Anti-TNF-alfa	Standard	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Risposta globale (ORR)

10+6	osservazionali	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	Rischio di bias di pubblicazione ^c	Stima combinata (n=336): 52% (95%CI: 40% - 64%)	Stima combinata (n=364): 51% (95%CI: 39% - 63%)	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
------	----------------	--------------------------	--------------------	----------------	----------------	---	--	--	----------------------	----------------------	---------------------	------------

Risposta completa (CR)

11+5	osservazionali	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	Rischio di bias di pubblicazione ^c	Stima combinata (n=388): 30% (95%CI: 20% - 41%)	Stima combinata (n=325): 29% (95%CI: 20% - 39%)	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
------	----------------	--------------------------	--------------------	----------------	----------------	---	--	--	----------------------	----------------------	---------------------	------------

Risposta globale (ORR) a livello di tratto gastro-intestinale – solo anti-TNF-alfa

3	osservazionali	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	Rischio di bias di pubblicazione ^c	Stima combinata (n=74): 60% (95%CI: 46% - 73%)	Non disponibile	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
---	----------------	--------------------------	--------------------	----------------	----------------	---	---	-----------------	----------------------	----------------------	---------------------	------------

Risposta completa (CR) a livello di tratto gastro-intestinale – solo anti-TNF-alfa

3	osservazionali	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	Rischio di bias di pubblicazione ^c	Stima combinata (n=77): 43% (95%CI: 12% - 78%)	Non disponibile	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
---	----------------	--------------------------	--------------------	----------------	----------------	---	---	-----------------	----------------------	----------------------	---------------------	------------

Risposta globale (ORR) a livello epatico– solo anti-TNF-alfa

3	osservazionali	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	Rischio di bias di pubblicazione ^c	Stima combinata (n=74): 37% (95%CI: 14 - 62%)	Non disponibile	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
---	----------------	--------------------------	--------------------	----------------	----------------	---	--	-----------------	----------------------	----------------------	---------------------	------------

Risposta completa (CR) a livello epatico– solo anti-TNF-alfa

Valutazione delle evidenze							Ne di pazienti		Effetto		Certezza delle evidenze	Importanza
Ne degli studi (anti-TNF alfa + controllo)	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Anti-TNF-alfa	Standard	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
3	osservazionali	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	Rischio di bias di pubblicazione ^c	Stima combinata (n=77): 16% (95%CI: 0% - 43%)	Non disponibile	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE

Risposta globale (ORR) a livello di cute – solo anti-TNF-alfa

2	osservazionali	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	Rischio di bias di pubblicazione ^c	Stima combinata (n=42): 61% (95%CI: 37% - 84%)	Non disponibile	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
---	----------------	--------------------------	--------------------	----------------	----------------	---	---	-----------------	----------------------	----------------------	---------------------	------------

Risposta completa (CR) a livello di cute – solo anti-TNF-alfa

3	osservazionali	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	Rischio di bias di pubblicazione ^c	Stima combinata (n=77): 37% (95%CI: 16% - 61%)	Non disponibile	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
---	----------------	--------------------------	--------------------	----------------	----------------	---	---	-----------------	----------------------	----------------------	---------------------	------------

Sopravvivenza globale a 1 anno

4+5	osservazionali	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	Rischio di bias di pubblicazione ^c	Stima combinata (n=173): 30% (95%CI: 14% - 51%)	Stima combinata (n=378): 43% (95%CI: 37% - 51%)	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
-----	----------------	--------------------------	--------------------	----------------	----------------	---	--	--	----------------------	----------------------	---------------------	---------

Eventi avversi severi

2+2	osservazionali	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	Rischio di bias di pubblicazione ^c	Stima combinata (n=27): 60% (95%CI: 43% - 75%)	Stima combinata (n=132): 88% (95%CI: 82% - 93%)	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----	----------------	--------------------------	--------------------	----------------	----------------	---	---	--	----------------------	----------------------	---------------------	------------

Eventi avversi infettivi - solo anti-TNF-alfa

Valutazione delle evidenze							Ne di pazienti		Effetto		Certezza delle evidenze	Importanza
Ne degli studi (anti-TNF alfa + controllo)	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	Anti-TNF-alfa	Standard	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
4	osservazionali	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	Rischio di bias di pubblicazione ^c	Stima combinata (n=156): 88% (95%CI: 75% - 97%)	Non disponibile	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	

Riattivazioni CMV

2+3	osservazionali	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	Rischio di bias di pubblicazione ^c	Stima combinata (n=198): 45% (95%CI: 31% - 60%)	Stima combinata (n=287): 23% (95%CI: 18% - 29%)	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----	----------------	--------------------------	--------------------	----------------	----------------	---	--	--	----------------------	----------------------	---------------------	------------

Infezioni fungine – solo anti-TNFalfa

5	osservazionali	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	Rischio di bias di pubblicazione ^c	Stima combinata (n=161): 26% (95%CI: 10% - 45%)	Non disponibile	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
---	----------------	--------------------------	--------------------	----------------	----------------	---	--	-----------------	----------------------	----------------------	---------------------	------------

QOL, sopravvivenza libera da graft e ricaduta (GRFS), capacità di sospendere lo steroide, mortalità legata al trapianto

Non riportati

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

a. Agenti anti-TNF alfa: studi osservazionali prospettici o retrospettivi a singolo braccio; Standard: braccio di controllo di RCT. Non vi è nessuna garanzia di equilibrio prognostico tra i 2 gruppi.

b. Variabilità dei risultati nei singoli bracci; misure di effetto relativo non stimabili

c. Trattandosi di studi osservazionali prospettici o retrospettivi a singolo braccio, gli studi con risultati non incoraggianti potrebbero non essere stati pubblicati

Bibliografia

Controlli

1. Van Lint MT, Milone G, Leotta S, Uderzo C, Scime R, Dallorso S, et al. Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone: significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for nonresponders receiving anti- thymocyte globulin. *Blood* (2006) 107(10):4177–81. doi: 10.1182/blood-2005-12-4851
 2. Knop S, Hebart H, Gratwohl A, Kliem C, Faul C, Holler E, et al. Treatment of steroid-resistant acute GVHD with OKT3 and high-dose steroids results in better disease control and lower incidence of infectious complications when compared to high-dose steroids alone: a randomized multicenter trial by the EBMT chronic leukemia working party. *Leukemia* (2007) 21(8):1830–3.
 3. Macmillan ML, Couriel D, Weisdorf DJ, Schwab G, Havrilla N, Fleming TR, et al. A phase 2/3 multicenter randomized clinical trial of ABX-CBL versus ATG as secondary therapy for steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood* (2007) 109(6):2657–62.
 4. Kebriaei P, Hayes J, Daly A, Uberti J, Marks DI, Soiffer R, et al. A phase 3 randomized study of remestemcel-I versus placebo added to second-line therapy in patients with steroid-refractory acute graft-versus-Host disease. *Biol Blood Marrow Transplantation*. (2020); 26(5):835–44.
 5. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-Host disease. *New Engl J Med* (2020) 382(19):1800–10.
 6. Zhao K, Lin R, Fan Z, Chen X, Wang Y, Huang F, et al. Mesenchymal stromal cells plus basiliximab, calcineurin inhibitor as treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease: a multicenter, randomized, phase 3, open-label trial. *J Hematol Oncol* (2022) 15(1):22.
- Anti-TNF-alfa
7. Agrawal, Vaibhav; Griffin, Shawn P.; Koch, Lindsey; Thakrar, Teresa C.; Ervin, Kirsten D.; Schmidt, Caitlin A. et al. (2019): Outcomes of Infliximab in Management of Steroid-Refractory Acute Graft Versus Host Disease. In: *Biology of Blood and Marrow Transplantation* n. 3, 25, S249-S250. DOI: 10.1016/j.bbmt.2018.12.250.
 8. Busca A, Locatelli F, Marmont F, Ceretto C, Falda M. Recombinant human soluble tumor necrosis factor receptor fusion protein as treatment for steroid refractory graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Am J Hematol*. 2007 Jan;82(1):45-52.
 9. Couriel, Daniel; Saliba, Rima; Hicks, Krystal; Ippoliti, Cindy; Lima, Marcos de; Hosing, Chitra et al. (2004): Tumor necrosis factor-alpha blockade for the treatment of acute GVHD. In: *Blood* n. 3, 104, pp. 649–654. DOI: 10.1182/blood-2003-12-4241.
 10. Kebriaei P, Hayes J, Daly A, Uberti J, Marks DI, Soiffer R, et al. A phase 3 randomized study of remestemcel-I versus placebo added to second-line therapy in patients with steroid-refractory acute graft-versus-Host disease. *Biol Blood Marrow Transplantation*. (2020); 26(5):835–44.
 11. Kennedy GA, Butler J, Western R, Morton J, Durrant S, Hill GR. Combination antithymocyte globulin and soluble TNFalpha inhibitor (etanercept) +/- mycophenolate mofetil for treatment of steroid refractory acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2006 Jun;37(12):1143-7.
 12. Nygaard, Marietta; Andersen, Niels Smedegaard; Moser, Claus Ernst; Olesen, Gitte; Schjødt, Ida Marie; Heilmann, Carsten; Sengeløv, Henrik (2018): Evaluation of infliximab as second-line treatment of acute graft versus host disease -validating response on day 7 and 28 as predictors of survival. In: *Bone marrow transplantation* n. 7, 53, pp. 844–851. DOI: 10.1038/s41409-018-0099-3.
 13. Pidala, Joseph; Kim, Jongphil; Field, Teresa; McBride, Ali; Kharfan-Dabaja, Mohamed; Perkins, Janelle et al. (2009): Infliximab for managing steroid-refractory acute graft-versus-host disease. In: *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* n. 9, 15, pp. 1116–1121. DOI: 10.1016/j.bbmt.2009.05.019.
 14. Yaliniz, Fevzi F.; Hefazi, Mehrdad; McCullough, Kristen; Litzow, Mark R.; Hogan, William J.; Wolf, Robert et al. (2017): Safety and Efficacy of Infliximab Therapy in the Setting of Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. In: *Biology of blood and marrow transplantation : journal of the American Society for Blood and Marrow Transplantation* n. 9, 23, pp. 1478–1484. DOI: 10.1016/j.bbmt.2017.05.001.
 15. Patriarca F, Sperotto A, Damiani D, et al.. Infliximab treatment for steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Haematologica*. 2004 Nov;89(11):1352-9.
 16. Wolff D, Roessler V, Steiner B, Wilhelm S, Weirich V, Brenmoehl J, Leithaeuser M, Hofmeister N, Junghans C, Casper J, Hartung G, Holler E, Freund M. Treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease with daclizumab and etanercept. *Bone Marrow Transplant*. 2005 May;35(10):1003-10.
 17. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-Host disease. *New Engl J Med* (2020) 382(19):1800–10.

QUESITO 5

DOMANDA

Il MMF dovrebbe essere usato in aggiunta alla terapia standard per la GVHD acuta refrattaria allo steroide?	
POPOLAZIONE:	pazienti con GVHD acuta refrattari allo steroide
INTERVENTO:	MMF
CONFRONTO:	terapia standard
ESITI PRINCIPALI:	Risposta globale, risposta completa, sopravvivenza libera da graft e ricaduta (GRFS), capacità di sospendere lo steroide, sopravvivenza globale, qualità di vita, eventi avversi severi, percentuale di riattivazione CMV, mortalità legata al trapianto
SETTING:	Ospedale
PROSPETTIVA:	SSN
CONFLITTI DI INTERESSE:	E' stata applicata la policy sul conflitto di interessi GITMO; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente sì <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>Una delle maggiori limitazioni del trapianto allogenico di cellule staminali è la GVHD. Nonostante la profilassi standard, la GVHD si sviluppa in circa il 50% dei riceventi di allotrapianto e costituisce la maggior causa di mortalità non legata alla recidiva. Normalmente il trattamento di prima linea è sistemico, con alte dosi di glucocorticoidi; tuttavia, la risposta varia da circa il 60% nei pazienti con GVHD acuta di grado II al 30-40% nei pazienti con grado IV. Inoltre i glucocorticoidi sono associati ad effetti collaterali clinicamente significativi, che possono ridurre la qualità della vita dei pazienti e aumentare la suscettibilità alle infezioni. Per i pazienti con GVHD acuta refrattaria ai corticosteroidi, prima della pubblicazione delle LG EBMT 2024 nessun consenso esisteva per quanto riguarda il trattamento.</p>	
Effetti desiderabili		

Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Irrilevante <input type="radio"/> Piccolo <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>Confrontando le stime combinate delle proporzioni relative agli studi a singolo braccio per MMF e controllo, le percentuali di risposta globale e completa risultano molto simili, così come la sopravvivenza globale a 1 anno.</p> <p>Vedi SOF per i dettagli.</p>	
Effetti indesiderabili		
Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Grande <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Piccola <input type="radio"/> Irrilevante <input checked="" type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	<p>Confrontando le stime combinate delle proporzioni relative agli studi a singolo braccio per MMF e controllo, si osserva una maggiore incidenza di effetti avversi per il controllo, mentre la riattivazione di CMV potrebbe essere più frequente con MMF: tali considerazioni sono fortemente limitate dalla qualità molto bassa delle evidenze considerate.</p> <p>Vedi SOF per i dettagli.</p>	<p>Nel RCT che ha confrontato il MMF con placebo in aggiunta alla terapia steroidea per il trattamento della aGVHD in 1° linea, il braccio MMF ha evidenziato una maggiore incidenza di leucopenia (MMF, 52.7%; placebo, 34.8%; P = .01).¹</p> <p>Il panel ha sottolineato che il MMF dovrebbe essere evitato nei pazienti con SR-aGVHD intestinale, in quanto essendo somministrato per via orale, l'assorbimento risulterebbe imprevedibile; inoltre la tossicità gastro-intestinale del MMF ha aspetti clinici e patologici indistinguibili dalla aGVHD, comportando rilevanti problemi di interpretazione per il clinico.²</p>
Qualità delle prove		
Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>Trattandosi di evidenze derivate da studi osservazionali prospettici o retrospettivi a singolo braccio (per il gruppo di controllo sono stati combinati i dati relativi ai bracci di controllo di RCT), non vi è nessuna garanzia di omogeneità prognostica tra i 2 gruppi. Inoltre le misure di effetto relativo non sono stimabili. Infine, trattandosi di studi osservazionali prospettici o retrospettivi a singolo braccio, gli studi con risultati non incoraggianti potrebbero non essere stati pubblicati.</p>	
Valori		
Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabile importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante		Non sono disponibili dati relativi ad esiti importanti per i pazienti come la qualità di vita
Bilancio degli effetti Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input checked="" type="radio"/> Non favorisce né l'intervento né il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessun problema evidenziato	Da evitare nella aGVHD intestinale.
Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Sì	Il MMF è utilizzabile in Italia per il trattamento della GVHD acuta refrattaria allo steroide ai sensi della legge 648/96 (in assenza di una valida alternativa terapeutica). Impatto sui costi del SSN (esclusa scontistica confidenziale):	

<input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	MMF - prezzo ex factory per 50 cp da 500 mg: 44.29 euro - costo di 1 trattamento di 28gg a 500 mg x 2/die: 49.60 euro - costo di 1 trattamento di 28gg a 500 mg x 2/die: 99.20 euro Fonte: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2493101/Classe_H_per_nome_commerciale_15-1-2024.csv	
---	---	--

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrelevante	Piccolo	Moderata	Grande		Varia	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grande	Moderata	Piccola	Irrelevante		Varia	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto <input checked="" type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input type="radio"/>
--	---	---	--	---

CONCLUSIONI

Raccomandazione

In pazienti con GVHD acuta refrattaria allo steroide il panel raccomanda di usare il MMF o altri immunosoppressori

Giustificazione

Considerazioni relative al sottogruppo

Priorità della ricerca

References

1. Bolaños-Meade J, Logan BR, Alousi AM, Antin JH, Barowski K, Carter SL, Goldstein SC, Hexner EO, Horowitz MM, Lee SJ, Levine JE, MacMillan ML, Martin PJ, Mendizabal AM, Nakamura R, Pasquini MC, Weisdorf DJ, Westervelt P, Ho VT. Phase 3 clinical trial of steroids/mycophenolate mofetil vs steroids/placebo as therapy for acute GVHD: BMT CTN 0802. *Blood*. 2014 Nov 20;124(22):3221-7; quiz 3335.
2. Parfitt JR, Jayakumar S, Driman DK. Mycophenolate mofetil-related gastrointestinal mucosal injury: variable injury patterns, including graft-versus-host disease-like changes. *Am J Surg Pathol*. 2008 Sep;32(9):1367-72.

SUMMARY OF FINDINGS

Valutazione delle evidenze							Ne di pazienti		Effetto		Certezza delle evidenze	Importanza
Ne degli studi (MMF + controllo)	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	MMF	Standard	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		

Risposta globale (ORR)

9+6	osservazionali	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	Rischio di bias di pubblicazione ^c	Stima combinata (n=158): 53% (95%CI: 40% - 67%)	Stima combinata (n=455): 51% (95%CI: 39% - 63%)	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----	----------------	--------------------------	--------------------	----------------	----------------	---	--	--	----------------------	----------------------	---------------------	------------

Risposta completa (CR)

9+5	osservazionali	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	Rischio di bias di pubblicazione ^c	Stima combinata (n=154): 34% (95%CI: 18% - 51%)	Stima combinata (n=416): 29% (95%CI: 21% - 38%)	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----	----------------	--------------------------	--------------------	----------------	----------------	---	--	--	----------------------	----------------------	---------------------	------------

Sopravvivenza globale a 1 anno

8+5	osservazionali	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	Rischio di bias di pubblicazione ^c	Stima combinata (n=139): 44% (95%CI: 29% - 59%)	Stima combinata (n=378): 43% (95%CI: 37% - 51%)	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	CRITICO
-----	----------------	--------------------------	--------------------	----------------	----------------	---	--	--	----------------------	----------------------	---------------------	---------

Eventi avversi severi

2+2	osservazionali	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	Rischio di bias di pubblicazione ^c	Stima combinata (n=27): 56% (95%CI: 36% - 75%)	Stima combinata (n=132): 88% (95%CI: 82% - 93%)	non stimabile	non stimabile	⊕○○○ Molto bassa	IMPORTANTE
-----	----------------	--------------------------	--------------------	----------------	----------------	---	---	--	----------------------	----------------------	---------------------	------------

Riattivazioni CMV

Valutazione delle evidenze							№ di pazienti		Effetto		Certezza delle evidenze	Importanza
№ degli studi (MMF + controllo)	Disegno dello studio	Rischio di distorsione	Mancanza di riproducibilità dei risultati	Mancanza di generalizzabilità	Imprecisione	Ulteriori considerazioni	MMF	Standard	Relativo (95% CI)	Assoluto (95% CI)		
5+3	osservazionali	molto serio ^a	serio ^b	non importante	non importante	Rischio di bias di pubblicazione ^c	Stima combinata (n=70): 39% (95%CI: 24% - 54%)	Stima combinata (n=287): 23% (95%CI: 18% - 29%)	non stimabile	non stimabile	 Molto bassa	IMPORTANTE

QOL, sopravvivenza libera da graft e ricaduta (GRFS), capacità di sospendere lo steroide, mortalità legata al trapianto

Non riportati

CI: Confidence interval; OR: Odds ratio; RR: Risk ratio

Spiegazioni

- a. MMF: studi osservazionali prospettici o retrospettivi a singolo braccio; Standard: braccio di controllo di RCT. Non vi è nessuna garanzia di equilibrio prognostico tra i 2 gruppi.
- b. Variabilità dei risultati nei singoli bracci; misure di effetto relativo non stimabili
- c. Trattandosi di studi osservazionali prospettici o retrospettivi a singolo braccio, gli studi con risultati non incoraggianti potrebbero non essere stati pubblicati

References

Controllo

- Van Lint MT, Milone G, Leotta S, Uderzo C, Scime R, Dallorso S, et al. Treatment of acute graft-versus-host disease with prednisolone: significant survival advantage for day +5 responders and no advantage for nonresponders receiving anti-thymocyte globulin. *Blood* (2006) 107(10):4177–81. doi: 10.1182/blood-2005-12-4851
- Knop S, Hebart H, Gratwohl A, Kliem C, Faul C, Holler E, et al. Treatment of steroid-resistant acute GVHD with OKT3 and high-dose steroids results in better disease control and lower incidence of infectious complications when compared to high-dose steroids alone: a randomized multicenter trial by the EBMT chronic leukemia working party. *Leukemia* (2007) 21(8):1830–3.
- Macmillan ML, Couriel D, Weisdorf DJ, Schwab G, Havrilla N, Fleming TR, et al. A phase 2/3 multicenter randomized clinical trial of ABX-CBL versus ATG as secondary therapy for steroid-resistant acute graft-versus-host disease. *Blood* (2007) 109(6):2657–62.
- Kebrnaei P, Hayes J, Daly A, Uberti J, Marks DI, Soiffer R, et al. A phase 3 randomized study of remestemcel-I versus placebo added to second-line therapy in patients with steroid-refractory acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplantation*. (2020); 26(5):835–44.
- Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *New Engl J Med* (2020) 382(19):1800–10.
- Zhao K, Lin R, Fan Z, Chen X, Wang Y, Huang F, et al. Mesenchymal stromal cells plus basiliximab, calcineurin inhibitor as treatment of steroid-resistant acute graft-versus-host disease: a multicenter, randomized, phase 3, open-label trial. *J Hematol Oncol* (2022) 15(1):22.
- Furlong T, Martin P, Flowers ME, et al. Therapy with mycophenolate mofetil for refractory acute and chronic GVHD. *Bone Marrow Transplant*. 2009 Dec;44(11):739-48.
- Pidala J, Kim J, Perkins J, et al. Mycophenolate mofetil for the management of steroid-refractory acute graft vs host disease. *Bone Marrow Transplant*. 2010 May;45(5):919-24.
- Inagaki J, Kodama Y, Fukano R, Noguchi M, Okamura J. Mycophenolate mofetil for treatment of steroid-refractory acute graft-versus-host disease after pediatric hematopoietic stem cell transplantation. *Pediatr Transplant*. 2015 Sep;19(6):652-8.
- Takami A, Mochizuki K, Okumura H, et al. Mycophenolate mofetil is effective and well tolerated in the treatment of refractory acute and chronic graft-versus-host disease. *Int J Hematol*. 2006 Jan;83(1):80-5.

28. Krejci M, Doubek M, Buchler T, Brychtova Y, Vorlicek J, Mayer J. Mycophenolate mofetil for the treatment of acute and chronic steroid-refractory graft-versus-host disease. *Ann Hematol*. 2005 Oct;84(10):681-5.
29. Kim JG, Sohn SK, Kim DH, Lee NY, Suh JS, Lee KS, Lee KB. Different efficacy of mycophenolate mofetil as salvage treatment for acute and chronic GVHD after allogeneic stem cell transplant. *Eur J Haematol*. 2004 Jul;73(1):56-61.
30. Kebriaei P, Hayes J, Daly A, Uberti J, Marks DI, Soiffer R, et al. A phase 3 randomized study of remestemcel-l versus placebo added to second-line therapy in patients with steroid-refractory acute graft-versus-Host disease. *Biol Blood Marrow Transplantation*. (2020); 26(5):835–44.
31. Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, Mohty M, Niederwieser D, Or R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-Host disease. *New Engl J Med* (2020) 382(19):1800–10.
32. Oosten L, Van Pel M, van der Holt B, Bach E, Cross M, Roelofs H, et al. Treatment of severe steroid-refractory acute GVHD with mesenchymal stromal cells: results of the phase III randomized double-blind multi-center HOVON-113 trial. *Hemasphere* (2022) 6:2384–5.

QUESITO 6

DOMANDA

È preferibile usare Ruxolitinib rispetto all'aggiunta di immunosoppressori in pazienti con GVHD cronica refrattaria allo steroide?

POPOLAZIONE:	pazienti con GVHD cronica refrattaria allo steroide
INTERVENTO:	Ruxolitinib
CONFRONTO:	aggiunta di altri immunosoppressori (BAT – miglior terapia disponibile)
ESITI PRINCIPALI:	Risposta globale e completa cGVHD, NRM, OS, RI, eventi avversi severi globali e infettivi
SETTING:	SSN
PROSPETTIVA:	Paziente
CONFLITTI DI INTERESSE:	E' stata applicata la policy sul conflitto di interessi GITMO; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Ruxolitinib è stato approvato da parte di EMA e FDA sulla base di un RCT per il trattamento della SR-cGVHD.	
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Irrilevanti	L'insieme delle evidenze comprende un RCT di qualità moderata (in aperto, crossover e	Per i pazienti in età pediatrica < 12 anni al momento non vi

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>ulteriori limitazioni) che confrontava ruxolitinib con la migliore terapia disponibile, ovvero la fotoferesi extracorporea (ECP) nel 32% dei pazienti, MMF nel 22% e ibrutinib nel 17%.¹ Inoltre, sono presenti anche un'analisi con propensity score² e tre meta-analisi.^{69,70,71} Nel RCT (REACH 3)⁹⁶ il tasso di risposta globale della cGVHD è stato del 49,7% nel gruppo ruxolitinib rispetto al 25,6% nel gruppo di controllo. Le stime combinate delle meta-analisi che hanno raccolto i dati di diversi studi retrospettivi erano coerenti con i risultati dello studio. La FFS è risultata pari al 74,9% nei pazienti trattati con ruxolitinib e 44,5% nel gruppo standard; anche questo outcome era coerente con la i dati dell'analisi con propensity score e delle tre meta-analisi.^{69,70,71}</p>	<p>sono studi RCT pubblicati, sebbene sia in corso lo studio di fase II-III REACH 5 i cui risultati preliminari sono sovrapponibili se non migliori rispetto a quelli della popolazione adulta. Gli studi retrospettivi pubblicati mostrano risultati incoraggianti, per cui ruxolitinib può essere utilizzato come farmaco off-label anche in questa fascia di popolazione.^{3,4,5}</p>
<p>Effetti indesiderabili Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?</p>		
<p>GIUDIZI</p>	<p>RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA</p>	<p>CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE</p>
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>Nel RCT, la NRM non era diversa nei pazienti trattati con ruxolitinib rispetto al controllo non è stato riportato un aumento rilevante delle tossicità ematologiche o extra-ematologiche. Nel RCT l'incidenza di eventi avversi di grado 3-4 è risultata simile, ma è stata riportata una maggiore frequenza di interruzione del trattamento con Ruxolitinib (16,4% vs 7,0%); anche tale dato è confermato dalle evidenze derivanti dagli studi real life.</p>	
<p>Qualità delle prove</p>		

¹ Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2021; 385: 228–38.

² Novitzky-Basso I, Linn SM, White J, et al. Propensity score matching analysis comparing the efficacy of Ruxolitinib to historical controls in second-line or beyond treatment for chronic GvHD after steroid failure. *Bone Marrow Transplant* 2023; 58: 1024–32.

³ González Vicent M, Molina B, González de Pablo J et al. Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children: Clinical and immunological results. *Am J Hematol.* 2019;94:319–326.

⁴ Wang YM, Teusink-Cross A, Elborai Y, et al. Ruxolitinib for the Treatment of Chronic GVHD and Overlap Syndrome in Children and Young Adults. *Transpl* 2022; 106(2): 412-419.

⁵ Mozo Y, Bueno D, Sisinni L, et al. Ruxolitinib for steroid-refractory graft versus host disease in pediatric HSCT: high response rate and manageable toxicity. *Pediatr Hematol Oncol* 2021; 38(4): 331-345

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input checked="" type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	L'insieme delle evidenze è stato giudicato di qualità alta (un RCT con alcune limitazioni ma presenza di altri studi osservazionali con dati consistenti con RCT e stima dell'effetto di grandi dimensioni per gli outcome desiderabili principali, ad es. OR > 2 per risposta globale)	
Valori		
Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabile importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante 	Non si ravvede una variabilità rilevante sui valori attribuiti dai pazienti agli esiti.	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce nè l'intervento nè il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input checked="" type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 		
Accettabilità L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Nessun problema	
Fattibilità E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente si <input checked="" type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so 	Nessun problema Impatto sui costi del SSN (esclusa scontistica confidenziale): Ruxolitinib <ul style="list-style-type: none"> - prezzo ex factory per 56 cp da 10/15/20 mg: 4188.80 euro - costo di 1 trattamento di 28gg a 10/15/20 mg x 2/die: 4188.80 euro Fonte: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2493101/Classe_H_per_nome_commerciale_15-1-2024.csv	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

	GIUDIZI						
PROBLEMA	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Variano	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata contro l'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto <input type="radio"/>	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento <input type="radio"/>	Raccomandazione forte a favore dell'intervento <input checked="" type="radio"/>
--	---	---	--	--

CONCLUSIONI

Raccomandazione

Nei pazienti con GVHD cronica refrattaria allo steroide, il panel raccomanda Ruxolitinib come il trattamento di scelta.

Giustificazione

Considerazioni relative al sottogruppo

Poiché il RCT ha arruolato pazienti di età ≥ 12 anni, tale raccomandazione può essere estesa anche a un sottogruppo di pazienti pediatrici.

Per i pazienti in età pediatrica < 12 anni al momento non vi sono studi RCT pubblicati, sebbene sia in corso lo studio di fase II-III REACH 5 i cui risultati preliminari sono sovrapponibili se non migliori rispetto a quelli della popolazione adulta. Gli studi retrospettivi pubblicati mostrano risultati incoraggianti, per cui ruxolitinib può essere utilizzato come farmaco off-label anche in questa fascia di popolazione.

Summary of findings

OUTCOME	END POINT	STUDY	RUXO	COMPARATOR	RELATIVE EFFECT	QUALITY
NRM	Death rates	1 randomized trial (REACH 3)	18.8%	16.5%	1.09 (0.65-1.82)	LOW ¹
	Infection-related death	REACH 3	1.2%	3.7%		
	On-treatment death	REACH 3	7.9% GVHD-related 7.3%	5.7% GVHD-related 3.8%		
	NRM	1 propensity-matched study ²	12.2%	11.6% ³	ns	NA
	NRM	1 real world retrospective study of 41 SR pts (Wu) ⁴	8.6% 1 yr 12.5% 2 yr	-	-	LOW ⁵
	OS	Zhang 2022 meta-analysis of 6 studies (228 patients)	85%	-	-	LOW
	12mo OS	Propensity-matched study (100 matched patients)	90.5%	80.2%	p=0.109 (p=0.110, HR 0.402 [0.131-1.228]).	NA
	12mo OS	Hui 2020 meta-analysis of 2 studies	89% (83-96%)	-	-	LOW
cGVHD	ORR	Fan 2022: meta-analysis of 26 studies (until 2021) and 892 patients ⁶	61%; 81% (adults) ⁷ .	-	-	MODERATE
	ORR	Zhang 2022 meta-analysis--> 12 non-randomized studies (381 pts SR)	73.1% (95% CI 62.5–81.6) ⁸	-	-	HIGH ⁹

¹ NRM was not separately reported from relapse-related deaths in the principal publications, nevertheless relapses were quite few, therefore most of the deaths are NRM.

² Novitzky-Basso ASH 2021

³ Higher relapse rates 12.7% in BAT vs 2.6% ruxolitinib

⁴ Wu, H., Shi, J., Luo, Y., Tan, Y., Zhang, M., Lai, X., Yu, J., Liu, L., Fu, H., Huang, H., & Zhao, Y. (2021). Evaluation of Ruxolitinib for Steroid-Refractory Chronic Graft-vs-Host Disease After Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation. *JAMA network open*, 4(1), e2034750. <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2020.34750>

⁵ Low-quality for study design

⁶ Ali 2020 ASH, Zhang 2022, Fan 2022

⁷ Mouth > skin>gut>joints>fascia>liver>eyes>esophagus>lung

⁸ After removing three studies with apparent heterogeneity and sensitivity, the modified ORR for cGVHD was 79% (95% CI 73.8–84.1, I2 =0%).

⁹ Gastroint-cGVHD 30-70% Skin cGVHD 30-84% Lung cGVHD 27-83%

	5 non-randomized studies specific for adults (172 pts SR)	72.6% (56.7–84.3; I2 = 74%). ¹				
ORR	Hui 2020 meta-analysis 8 studies (382 pts SR)	81% [CR 24%] ²	-	-	MODERATE	
ORR	Olivieri 2015 meta-analysis ³ Kharfan-Dabaja 2009 meta-analysis ⁴ (rituximab) Abu-Dalle 2014 meta-analysis ECP Yealniz 2021	-	Rituximab 68% MMF 65% Imatinib 58% MSC 65% ⁵ MTX 70-75% ECP 63-68% ⁶ Pentostatin 54% Sirolimus 79% Thali 50%	-	MODERATE	
FFS	Median FFS	REACH 3	18.6 mo	5.7 mo	HR 0.37 (0.27-0.51, p<0.001)	MODERATE
	6mo rate FFS	REACH 3	74.9%	44.5%		MODERATE
	12mo FFS	1 propensity-matched study (100 matched pts)	64.7% 74.0% matched ⁷	40.1% 29.7% matched	(p<0.0001) ⁸ HR 0.267 (0.139-0.516), p <0.001	NA
	TTF ⁹	REACH 3	25 mo (25.8-not reached)	5.6 mo (4.1-7.8)		MODERATE

¹ 4 studies (103 pts) enrolling both moderate and severe showed a better ORR (OR = 2.23, 95% CI: 1.07–4.65, p = 0.032, I2 = 0, and CR (OR = 3.26, 95%CI: 0.62–17.00, p = 0.16, I2 = 0%)

² 57% steroid dose reduction allowed. high heterogeneity

³ Olivieri J, manfredi L, POstacchini I, et al. Consensus recommendations for improvement of unmet needs-the example of chronic graft versus host disease: a systematic review and meta-analysis. Lancet haematol 2015;2:e297-305

⁴ Kharfan-Dabaja MA, Mhaskar AR, Djulbegovic B, et al. Efficacy of rituximab in the setting of steroid-refractory chronic graft versus host disease: a systematic review and meta-analysis. Biol Blood Marrow Transplant 2009;15:1005-13.

⁵ Cochrane meta.analysis 2019 including 1 study. In GvHD therapeutic trials, we are very uncertain whether MSCs improve complete response of either aGvHD (RR 1.16, 95% CI 0.79 to 1.70, participants = 260, studies = 1; very low-quality evidence) or cGvHD (RR 5.00, 95%CI 0.75 to 33.21), participants = 40, studies = 1; very low-quality evidence).

⁶ Discontinuation of IS therapy : 55% (Abu-Dalle 2014 meta-analysis)

⁷ 12mo FFS is 85% if not-severe GVHD and comorbidity score < 3; is 58% if either comorbidity score is 3 or higher or GVHD is severe; 12mo FFS is 36.8% if both the risk factors are present

⁸ For FFS, two risk factors were identified for FFS (Figure): 1) Severe grade cGVHD at RUX start (p=0.008, HR 2.496 [1.229-5.072]); 2) HCT-CI comorbidity 3 or higher (p=0.001, HR 2.802 [1.493-5.259]). When a risk score model was generated, it stratified pts according to the FFS at 12 months (p=0.0001): 85.8% in score 0 (n=32); 58.7% in score 1 (n=57); and 36.8% in score 2 (White 2021 ASH)

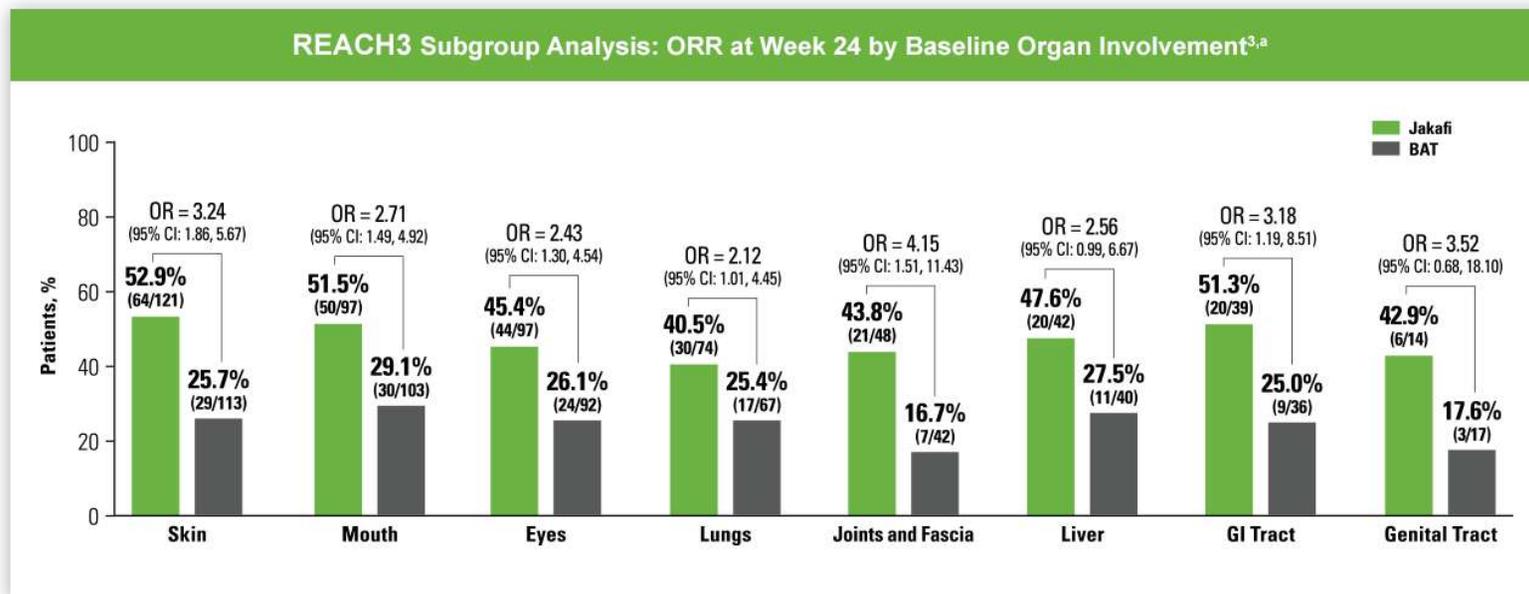
⁹ Time from first response to death or new systemic

Additional Outcomes	END POINT	STUDIES	RUXOLITINIB	COMPARATOR
ADVERSE EVENTS	Necrosis of femoral head	1 real world retrospective study (Wu)	8/41 (19.5%)	
	Lung infections	1 real world retrospective study (Wu)	11/41 (26.8%) 3/41 fatal 8/18 with lung GVHD vs 3/23 (p=0.04)	
	Infections	Fan 2022 meta-analysis	37% (18-61%)	
	Grade 3-5 AE	Dignan 2018 meta-analysis ¹		Imatinib 0.04/mo Sirolimus 0.06/mo Rituximab 0.015-0.04/mo MSC 0.06/mo
	Severe AE	Velickovic 2020 meta-analysis of 17 studies (560 pts)		ECP 0.04/mo Alemtuzumab 0.38/mo Imatinib 0.26-0.9/mo
	Grade 3-4 AE	Abu_Dalle 2014 meta-analysis ECP		ECP 38%
	Treatment-emergent AE by cycle 7	REACH 3 randomized trial	Anemia 29% fever 15.8% transaminitis 13.9% pneumonia 10.9%	12.7% 9.5% 4.4% Pneumonia 12.7%
	Grade 3-4 AE	REACH 3	57% Neutropenia 8.5% Thrombocytopenia 10.3%	57.6% 9.5% 5.7%
	Discontinuation by cycle 7	REACH 3	16.4% For pneumonia 4.8%	7.0% 1.3%
	RELAPSE		1 real world retrospective study (Wu)	10.6% 1 yr 17.1 % 2 yr
		Hui 2020 meta-analysis	4%	

¹ EBMT 2018 poster P332 Adverse Effects of Therapeutic Treatments for Chronic Graft versus Host Disease (cGvHD): Systematic Review *Fiona L. Dignan*¹, *Vladica Velickovic*², *Emily McIlwaine*², *Rongrong Zhang*², *Tim Spelman*²

16 studies, AE grade 3-5: ECP 0.12/3mo, IMA 0.59→0.26/6mo (IMA 100), pentostatin 0.29-0.69/6-19mo, sirolimus 0.53/9mo, rituximab 0.14-0.19/yr (Asia)-0.43/12mo (US), MSC 0.72/yr

ANALISI DI SOTTOGRUPPI



Da Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. N Engl J Med 2021; 385: 228–38.

QUESITO 7

DOMANDA

È preferibile usare ECP rispetto all'aggiunta di immunosoppressori in pazienti con GVHD cronica refrattaria allo steroide?

POPOLAZIONE:	pazienti con GVHD cronica refrattaria allo steroide
INTERVENTO:	ECP
CONFRONTO:	aggiunta di altri immunosoppressori (BAT – miglior terapia disponibile)
ESITI PRINCIPALI:	Risposta globale e completa aGVHD, incidenza cGVHD, NRM, OS, RI, eventi avversi severi globali e infettivi
SETTING:	SSN
PROSPETTIVA:	Paziente
CONFLITTI DI INTERESSE:	E' stata applicata la policy sul conflitto di interessi GITMO; non solo stati rilevati conflitti di interesse potenzialmente rilevanti

VALUTAZIONE

Problema		
Il problema rappresenta una priorità?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input type="radio"/> Probabilmente sì <input checked="" type="radio"/> Sì <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	<p>Recentemente l'EBMT ha aggiornato le raccomandazioni per la profilassi e la terapia della GVHD dopo il trapianto allogenico di CSE, riconoscendo la terapia con steroidi come trattamento standard di prima linea nella GvHD sia acuta (aGVHD) che cronica (cGVHD). Al momento della pubblicazione delle raccomandazioni EBMT, nessun trattamento - sia nella aGVHD che nella cGVHD – era stato formalmente riconosciuto come standard di terapia in seconda linea e successive.</p> <p>Non sono ad oggi disponibili trials disegnati per confrontare l'efficacia delle diverse opzioni di trattamento avanzato. Nelle raccomandazioni EBMT, per il trattamento di seconda linea della GvHD, i centri vengono esortati a stilare e seguire le proprie linee guida istituzionali e inoltre è raccomandato l'arruolamento nei trials clinici di tutti i pazienti, quando possibile.</p> <p>Tra le opzioni di seconda linea disponibili per il trattamento della GvHD è inclusa la fotoferesi extracorporea (Extra-Corporeal Photopheresis, ECP).</p>	
Effetti desiderabili		
Quanto sono sostanziali gli effetti desiderabili attesi?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE

<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input checked="" type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>Anche per la cGVHD storicamente l'ECP è stata considerata uno dei possibili trattamenti di seconda linea per i pazienti con che falliscono la terapia classica di prima linea con steroidi, come riportato nelle raccomandazioni di Best Practice sulla ECP prodotte da GITMO e SIDEM nel 2013.¹ Dal 2013 sono stati pubblicati oltre 21 studi riguardanti l'ECP (bibliografia riportata nella "Summary of findings") per la cGVHD SR: gli studi hanno arruolato > 700 pazienti con un ORR aggregato del 68% (range 30-88%).² La maggioranza di questi pazienti tuttavia presentava un coinvolgimento cutaneo e risulta difficile definire quale sia la risposta globale per le altre localizzazioni.</p>	
--	---	--

Effetti indesiderabili

Quanto sostanziali sono gli effetti indesiderabili attesi?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input checked="" type="radio"/> Irrilevanti <input type="radio"/> Piccoli <input type="radio"/> Moderati <input type="radio"/> Grandi <input type="radio"/> Variano <input type="radio"/> Non so 	<p>Vedi SOF per dettagli</p>	

Qualità delle prove

Qual è la qualità complessiva delle prove relative agli effetti?

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<ul style="list-style-type: none"> <input type="radio"/> molto bassa <input type="radio"/> Bassa <input type="radio"/> Moderata <input checked="" type="radio"/> Alta <input type="radio"/> Nessuno studio incluso 	<p>La certezza delle prove è stata giudicata alta perché prima del 2013 erano già stati pubblicati 2 RCT, e dopo il 2013 due studi retrospettivi comparativi, di cui uno aggiustato per propensity score, e una meta-analisi.</p>	

Valori

Esiste una importante incertezza o variabilità rispetto al valore attribuito agli esiti principali?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabile importante incertezza o variabilità <input type="radio"/> Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità <input checked="" type="radio"/> Nessuna incertezza o variabilità importante	Non si ravvede una variabilità sui valori attribuiti dai pazienti agli esiti.	
Bilancio degli effetti		
Il bilancio tra effetti desiderabili e indesiderati favorisce l'intervento o il confronto?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> Favorisce il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce il confronto <input type="radio"/> Non favorisce nè l'intervento nè il confronto <input type="radio"/> Probabilmente favorisce l'intervento <input checked="" type="radio"/> Favorisce l'intervento <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so		
Accettabilità		
L'intervento è accettabile per i principali stakeholder?		
GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
<input type="radio"/> No <input type="radio"/> Probabilmente no <input checked="" type="radio"/> Probabilmente si <input type="radio"/> Si <input type="radio"/> Varia <input type="radio"/> Non so	Nessun problema	
Fattibilità		
E' fattibile l'implementazione dell'intervento?		

GIUDIZI	RICERCA DELLE PROVE DI EVIDENZA	CONSIDERAZIONI AGGIUNTIVE
○ No ○ Probabilmente no ● Probabilmente sì ○ Sì ○ Varia ○ Non so	L'ECP richiede generalmente il posizionamento di un catetere venoso ad accesso centrale. È inoltre necessaria la pianificazione delle procedure secondo le disponibilità del centro di aferesi. Impatto sui costi del SSN (tariffe per le prestazioni di assistenza specialistica ambulatoriale): - rimborso 99.83 FOTOCHEMIOTERAPIA EXTRACORPOREA: 900.60 euro - costo di 1 trattamento di 28gg per 2 sedute/sett: 7204.8 euro	

RIASSUNTO DEI GIUDIZI

PROBLEMA	GIUDIZI						
	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
EFFETTI DESIDERABILI	Irrilevanti	Piccoli	Moderati	Grandi		Variano	Non so
EFFETTI INDESIDERABILI	Grandi	Moderati	Piccoli	Irrilevanti		Variano	Non so
QUALITÀ DELLE PROVE	molto bassa	Bassa	Moderata	Alta			Nessuno studio incluso
VALORI	Importante incertezza o variabilità	Probabile importante incertezza o variabilità	Probabilmente nessuna importante incertezza o variabilità	Nessuna incertezza o variabilità importante			
BILANCIO DEGLI EFFETTI	Favorisce il confronto	Probabilmente favorisce il confronto	Non favorisce nè l'intervento nè il confronto	Probabilmente favorisce l'intervento	Favorisce l'intervento	Varia	Non so
ACCETTABILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so
FATTIBILITÀ	No	Probabilmente no	Probabilmente sì	Sì		Varia	Non so

TIPO DI RACCOMANDAZIONE

Raccomandazione forte contro l'intervento	Raccomandazione condizionata contro l'intervento	Raccomandazione condizionata di non differenza fra l'intervento e il confronto	Raccomandazione condizionata a favore dell'intervento	Raccomandazione forte a favore dell'intervento
---	--	--	---	---



CONCLUSIONI

Raccomandazione

L' ECP è una delle opzioni raccomandate in seconda linea e successive nella terapia della GvHD cronica refrattaria.

Giustificazione

Considerazioni relative al sottogruppo

References

1. Pierelli, L. et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIdEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion* 53, 2340–2352 (2013).
2. Nygaard M, Wichert S, Berlin G, Toss F. Extracorporeal photopheresis for graft-vs-host disease: A literature review and treatment guidelines proposed by the Nordic ECP Quality Group. *Eur J Haematol.* 2020 May;104(5):361-375.

Summary of findings

NRM - cGvHD	37 pediatric patients affected by cGvHD, single center ²⁰	ECP in SRchGvHD	TRM 10%	LOW ¹
	88 adult patients affected by cGvHD, single centre, prospective ²³	ECP in >= 2 nd line	5-y TRM 24%	
	26 adult patients affected by cGvHD single centre, retrospective ²²	ECP in >= 2 nd line	OS 61%	
	107 adult patients affected by a/c GvHD, retrospective multicentre study ³²	ECP in >= 2 nd line	Survival advantage for ECP responders vs no – HR aGvHD 4.6 – HR cGvHD 6.6	
ORR - cGvHD	13 patients affected by cGvHD, single center, prospective ¹⁹	ECP single arm	ORR 8/13	MODERATE ⁶
	37 pediatric patients affected by cGvHD, single center ²⁰	ECP in SRchGvHD	ORR 81%	
	49 adult patients affected by cGvHD, multicentre, retrospective ²²	ECP in 2 nd line	ORR 80%	
	88 adult patients affected by cGvHD, single centre, prospective ²³	ECP in >= 2 nd line	ORR 73%	
	26 adult patients affected by cGvHD single centre, retrospective ²⁶	ECP in >= 2 nd line	ORR 77%	
	18 adult patients affected by cGvHD multicentre, prospective ²⁷	ECP in 2 nd line	ORR 78%	
	25 adult patients affected by cGvHD, prospective, multicentre ²⁹	ECP in >= 2 nd line	ORR 88%	
	48 adult patients affected by cGvHD, retrospective multicentre study ³²	ECP in >= 2 nd line	ORR 67%	
	38 patients affected by cGvHD, single-centre prospective study ³⁶	ECP in >= 2 nd line	ORR 50%	
	83 adult patients affected by cGvHD multicentre prospective trial ³³	ECP in >= 2 nd line	ORR 62.3% response rate by provider assessment and 43.5% response rate by 2005 NIH criteria	
34 adult patients affected by cGvHD, single center retrospective cohort study ³⁹	ECP in >= 2 nd line	Best response rate 68%		
34 adult patients affected by cGvHD single center retrospective ⁴⁰	ECP in >= 2 nd line	ORR 70%		

¹ Four retrospective studies enrolling 114 adult cGVHD patients and 107 mixed aGVHD and cGVHD patients were retrieved. The studies reported heterogeneous outcomes, either TRM or OS. The results were consistent in showing a low TRM (less than 25% at 2 years) and a survival advantage. However, the overall body of evidence included only one prospective study and was therefore judged to be of low quality.

² Overall 5 prospective studies enrolled refractory cGVHD patients to ECP treatment and showed consistent ORR higher than 60% in those enrolling more than 50 patients. Also several retrospective studies confirmed ORR usually higher than 70%. The large body of evidence and consistency among the study results allowed us to judge the evidence as moderate quality despite no comparative study was available.

³ The evidence on QOL amelioration was based on three prospective studies included one randomized trial and consistent results were reported. Therefore, the quality of the evidence was judged to be moderate, since the randomized trial enrolled newly treated cGVHD patients rather than refractory/relapsed ones.

	54 adult patient affected by cGvHD, single center retrospective ⁴¹	ECP in >= 2 nd line	ORR 62.9%	
	23 adult patients affected by severe cGvHD, single center retrospective study ⁴²	ECP + Ruxolitinib	ORR 74%	
	60 adult patients affected by new onset moderate/severe cGvHD Phase 1, randomized, prospective, multicentre study ⁴⁵	PDN +/- ECP in 1 st line (random 1:1)	Week 28 ORR 74% (ECP + SOC) vs 60% (SOC) - p ns	
Infezioni	560 patients affected by chronic GvHD reported in a metanalysis ⁴⁴	ECP vs other second line therapies	Severe AEs (including infectious events) in patients receiving ECP treatment for cGvHD 0.12 over 3 months versus 1.09 - 1.155 per 3 months in other treatment arm	MODERATE
QOL	317 patients affected by acute or chronic GvHD – multicentre observational study ³¹	Impact of ECP on QoL	Patients suffering from GvHD show significant improved QoL and health condition after approximately 10 ECP procedures with focus of beneficial effect when a lower baseline level is present. Such significant beneficial effects could also be found when comparison of the severity grading of the GvHD was followed over time.	MODERATE ⁷
	60 adult patients affected by new onset moderate/severe cGvHD Phase 1, randomized, prospective, multicentre study ⁴⁵	PDN +/- ECP in 1 st line (random 1:1)	Post hoc time trend analyses of the ITT population revealed worsening of QoL in FACT-BMT measures of physical well-being (-0.7326; P = .032), emotional wellbeing (-0.7151; P = .006), and Functional Assessment of Cancer Therapy–General (-1.6618; P = .018) in the SoC arm. No changes in any QoL domains were observed in SoC+ECP patients over 28 weeks.	
	38 patients affected by cGvHD, single-centre prospective study ³⁷	ECP in >= 2 nd line	A subset of patients completed QoL questionnaires. Seventeen out of 18 patients (94%) showed an improvement in scores. The mean cGvHD SS and mean DLQI score were both significantly lower after 6 months of ECP (22 compared with 36, P=0.012 and 3.4 compared with 6.9, P=0.009, respectively)	

References

19. Ussowicz, M. et al. Steroid-sparing effect of extracorporeal photopheresis in the therapy of graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Transplant Proc* 45, 3375–3380 (2013).

20. Berger, M., Albiani, R., Sini, B. & Fagioli, F. Extracorporeal photopheresis for graft-versus-host disease: the role of patient, transplant, and classification criteria and hematologic values on outcome-results from a large single-center study. *Transfusion* **55**, 736–747 (2015).
21. Calore, E. *et al.* Treatment of Acute Graft-versus-Host Disease in Childhood with Extracorporeal Photochemotherapy/Photopheresis: The Padova Experience. *Biol Blood Marrow Transplant* **21**, 1963–1972 (2015).
22. Malagola, M. *et al.* Extracorporeal Photopheresis for Treatment of Acute and Chronic Graft Versus Host Disease: An Italian Multicentric Retrospective Analysis on 94 Patients on Behalf of the Gruppo Italiano Trapianto di Midollo Osseo. *Transplantation* **100**, e147–e155 (2016).
23. Sakellari, I. *et al.* Favorable impact of extracorporeal photopheresis in acute and chronic graft versus host disease: Prospective single-center study. *J Clin Apher* **33**, 654–660 (2018).
24. Worel, N. *et al.* Extracorporeal photopheresis as second-line therapy for patients with acute graft-versus-host disease: does the number of cells treated matter? *Transfusion* **58**, 1045–1053 (2018).
25. Axt, L. *et al.* Retrospective single center analysis of outcome, risk factors and therapy in steroid refractory graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplant* **54**, 1805–1814 (2019).
26. Cid, J. *et al.* Efficacy and safety of one-day offline extracorporeal photopheresis schedule processing one total blood volume for treating patients with graft-versus-host disease. *Transfusion* **59**, 2636–2642 (2019).
27. Ni, M. *et al.* Shaping of CD56bri Natural Killer Cells in Patients With Steroid-Refractory/Resistant Acute Graft-vs.-Host Disease via Extracorporeal Photopheresis. *Frontiers in Immunology* **10**, (2019).
28. Nygaard, M. *et al.* Extracorporeal photopheresis is a valuable treatment option in steroidrefractory or steroid-dependent acute graft versus host disease-experience with three different approaches. *Bone Marrow Transplant* **54**, 150–154 (2019).
29. Amat, P. *et al.* Biomarker profile predicts clinical efficacy of extracorporeal photopheresis in steroid-resistant acute and chronic graft-vs-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *J Clin Apher* **36**, 697–710 (2021).
30. Batgi, H. *et al.* Extracorporeal photopheresis in the treatment of acute graft-versus-host disease: A multicenter experience. *Transfus Apher Sci* **60**, 103242 (2021).
31. Blaha, M. *et al.* Analysis of extracorporeal photopheresis within the frame of the WAA register. *Transfus Apher Sci* **60**, 103172 (2021).
32. Oarbeascoa, G. *et al.* Retrospective Multicenter Study of Extracorporeal Photopheresis in Steroid-Refractory Acute and Chronic Graft-versus-Host Disease. *Biol Blood Marrow Transplant* **26**, 651–658 (2020).
33. Kitko, C. L. *et al.* A Prospective, Multicenter Study of Closed-System Extracorporeal Photopheresis for Children with Steroid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *Transplant Cell Ther* **28**, 261.e1-261.e7 (2022).
34. Jagasia, M. *et al.* Ruxolitinib for the treatment of steroid-refractory acute GvHD (REACH1): a multicenter, open-label phase 2 trial. *Blood* **135**, 1739–1749 (2020).
35. Zeiser, R. *et al.* Ruxolitinib for Glucocorticoid-Refractory Acute Graft-versus-Host Disease. *New England Journal of Medicine* **382**, 1800–1810 (2020).
36. Dignan, F. L. *et al.* Impact of extracorporeal photopheresis on skin scores and quality of life in patients with steroid-refractory chronic GvHD. *Bone Marrow Transplant* **49**, 704–708 (2014).
37. Gandelman, J. S. *et al.* A Prospective Trial of Extracorporeal Photopheresis for Chronic Graft-versus-Host Disease Reveals Significant Disease Response and No Association with Frequency of Regulatory T Cells. *Biol Blood Marrow Transplant* **24**, 2373–2380 (2018).
38. Hefazi, M. *et al.* Extracorporeal Photopheresis Improves Survival in Hematopoietic Cell Transplant Patients with Bronchiolitis Obliterans Syndrome without Significantly Impacting Measured Pulmonary Functions. *Biol Blood Marrow Transplant* **24**, 1906–1913 (2018).
39. Afram, G. *et al.* Higher response rates in patients with severe chronic skin graft-versus-host disease treated with extracorporeal photopheresis. *Cent Eur J Immunol* **44**, 84–91 (2019).
40. Gunduz, M., Atilla, E., Atilla, P. A., Topcuoglu, P. & Ilhan, O. Early initiation of extracorporeal photochemotherapy increases response for chronic graft versus host disease following steroid failure. *Transfus Clin Biol* **26**, 32–37 (2019).
41. Nygaard, M. *et al.* Longitudinal follow-up of response status and concomitant immunosuppression in patients treated with extracorporeal photopheresis for chronic graft versus host disease. *Bone Marrow Transplant* **54**, 35–43 (2019).
42. Maas-Bauer, K. *et al.* Ruxolitinib-ECP combination treatment for refractory severe chronic graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* **56**, 909–916 (2021).
43. Velickovic, V. M., McIlwaine, E., Zhang, R. & Spelman, T. Adverse events in second- and third-line treatments for acute and chronic graft-versus-host disease: systematic review. *Ther Adv Hematol* **11**, 2040620720977039 (2020).
44. Buder, K. *et al.* Extracorporeal photopheresis versus standard treatment for acute graft-versus-host disease after haematopoietic stem cell transplantation in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* **9**, CD009759 (2022).
45. Jagasia, M. *et al.* Randomized controlled study of ECP with methoxsalen as first-line treatment of patients with moderate to severe cGVHD. *Blood Adv* **3**, 2218–2229 (2019)

Strategia di ricerca e PRISMA Flow di selezione degli studi

Ultimo aggiornamento bibliografia 05/05/2024

La qualità degli RCT è stata valutata con lo strumento Cochrane Risk of Bias. La qualità delle metanalisi selezionate è stata valutata con lo strumento AMSTAR-2.¹¹⁷

Search Strategy – PICO 1A e 1B

Abbiamo eseguito una revisione sistematica gerarchica delle evidenze combinando le seguenti keyword EMBASE:

- PTCY OR PT-CY OR ('cyclophosphamide'/exp AND post-transplant) NOT haplo*:ti = 764 records (01/03/2023)
- limits PY 2019-2023 = 600 records
- limit by publication year and patient age (adults)= 511 records.

Sono stati quindi esclusi:

- Studi che includevano quale sorgente di CSE più del 30% dei pazienti con midollo osseo
- Studi dedicati ad una sola patologia (con l'esclusione delle LAM) o studi che coinvolgevano più di 100 pazienti trattati con PTCY
- Studi che comparavano differenti dosi di ATG associati con un backbone con PTCY sono stati riportati solo per l'outcome globale di PTCY e considerati non-comparativi nella valutazione della qualità delle evidenze
- Studi che comparavano la terapia immunosoppressiva associata con la PTCY sono stati riportati solo per l'outcome globale con PTCY e considerati non-comparativi nella valutazione della qualità delle evidenze

Sono stati inoltre ricercati gli abstract e le pubblicazioni nei siti CIBMTR e ASH, il database TRIP e la Cochrane library. Sono state inoltre considerate anche le revisioni sistematiche che non includevano una metanalisi.

Search Strategy – PICO 2 e 7

Abbiamo eseguito una revisione sistematica gerarchica delle evidenze combinando le seguenti keyword EMBASE:

- ('photopheresis'/exp OR photopheresis) AND ('transplantation'/exp OR transplantation) → limits PY 2012-2021 = 327 records.

Sono stati quindi esclusi:

- Case reports, reviews, commenti, linee guida, articoli duplicati = 185
- Studi dedicati ad altro argomento = 69
- Altri motivi = 2

Sono stati inoltre ricercati gli abstract e le pubblicazioni nei siti CIBMTR e ASH, il database TRIP e la Cochrane library.

Search Strategy – PICO 3 and 6

Abbiamo eseguito una revisione sistematica gerarchica delle evidenze combinando le seguenti keyword EMBASE:

- Ruxolitinib/exp, graft versus host disease, allogeneic, GVHD = 1817 records (04/11/2022)
- excluded COVID-19 and myelofibrosis = 1135 records

Sono stati quindi selezionate specificatamente le metanalisi e i RCT per l'analisi di primo livello: sono state individuate 2 metanalisi pubblicate in extenso relative all'intervento e 3 metanalisi relative al confronto, 1

metanalisi non full-text relativa all'intervento, 1 metanalisi non full-text relativa al confronto, 2 RCT, 1 studio di fase 2 e 1 studio con aggiustamento con propensity score.

Sono stati inoltre ricercati gli abstract e le pubblicazioni nei siti CIBMTR e ASH, il database TRIP e la Cochrane library. Sono state inoltre considerate anche le revisioni sistematiche che non includevano una metanalisi.

Search Strategy – PICO 4

Abbiamo eseguito una revisione sistematica gerarchica delle evidenze combinando le seguenti keyword (Pubmed su MEDLINE) in data 22/10/2022:

1. ("Graft vs Host Disease"[Mesh] OR "graft versus host*"[TIAB] OR "graft vs host"[TIAB] OR "graft v host*"[TIAB] OR "gvhd"[TIAB] "graft-versus-host*"[TIAB] OR "graft-vs-host*"[TIAB] OR "runt diseas*"[TIAB] OR "homologous wasting diseas*"[TIAB]) 30.622
2. ("tumor necrosis factor alpha"[MeSH Terms] OR "tumor necrosis factor alpha"[tiab] OR "tumor-necrosis-factor alpha"[tiab] OR "tumor-necrosis-factor alfa"[tiab] OR "tumor necrosis factor alpha"[tiab] OR (("tnf"[tiab] OR "tnf-"[tiab]) AND ("alpha"[tiab] OR "alfa"[tiab])) OR "tnf alpha"[tiab] OR "tnf-alpha"[tiab] OR "tnf alfa"[tiab] OR "tnf-alfa"[tiab]) AND ("antagonists and inhibitors"[MeSH Subheading] OR "antagonist*"[tiab] OR "inhibitor*"[tiab]) 71.035
3. Adalimumab[tw] OR Humira[tw] OR Amjevita[tw] OR Cyltezo[tw] OR "D2E7 Antibody"[tw] OR Trudexa[tw] OR "abp 501"[tw] OR abp501[tw] OR "abt d2e7"[tw] OR abtd2e7[tw] OR adaly[tw] OR amgevita[tw] OR "avt 02"[tw] OR avt02[tw] OR "bat 1406"[tw] OR bat1406[tw] OR "bax 2923"[tw] OR "bax 923"[tw] OR bax2923[tw] OR bax923[tw] OR "bi 695501"[tw] OR bi695501[tw] OR "chs 1420"[tw] OR chs1420[tw] OR "ct p17"[tw] OR ctp17[tw] OR "da 3113"[tw] OR da3113[tw] OR "dmb 3113"[tw] OR dmb3113[tw] OR exemptia[tw] OR "fkb 327"[tw] OR fkb327[tw] OR fyzoclad[tw] OR "gp 2017"[tw] OR gp2017[tw] OR hadlima[tw] OR halimatof[tw] OR hefiya[tw] OR "hlx 03"[tw] OR hlx03[tw] OR hulo[tw] OR hyrimoz[tw] OR "ibi 303"[tw] OR ibi303[tw] OR idacio[tw] OR imraldi[tw] OR kromeya[tw] OR "lu 200134"[tw] OR lu200134[tw] OR "m 923"[tw] OR m923[tw] OR mabura[tw] OR "msb 11022"[tw] OR msb11022[tw] OR "ons 3010"[tw] OR ons3010[tw] OR "pf 06410293"[tw] OR "pf 6410293"[tw] OR pf06410293[tw] OR pf6410293[tw] OR raheara[tw] OR "sb 5"[tw] OR sb5[tw] OR solymbic[tw] OR "zrc 3197"[tw] OR zrc3197[tw] OR "1446410-95-2"[tw] OR "331731-18-1"[tw] 10.737
4. Etanercept[tw] OR "TNT Receptor Fusion Protein"[tw] OR "TNTR-Fc"[tw] OR avent[tw] OR benepali[tw] OR embrel[tw] OR enbrel[tw] OR enerceptan[tw] OR "enia 11"[tw] OR enia11[tw] OR erelzi[tw] OR eticovo[tw] OR "gp 2015"[tw] OR gp2015[tw] OR infinitam[tw] OR lifmior[tw] OR opinercept[tw] OR "tnr 001"[tw] OR tnr001[tw] OR tunex[tw] OR "ylb 113"[tw] OR ylb113[tw] OR "185243-69-0"[tw] OR "200013-86-1"[tw] OR "2055118-96-0"[tw] OR "2055118-96-0"[rn] 9.582
5. Infliximab[tw] OR "MAB cA2"[tw] OR INFLIX[tw] OR "abp 710"[tw] OR abp710[tw] OR avakine[tw] OR flixabi[tw] OR "gp 1111"[tw] OR gp1111[tw] OR inflectra[tw] OR ixifi[tw] OR "pf 06438179"[tw] OR "pf 6438179"[tw] OR pf06438179[tw] OR pf6438179[tw] OR remicade[tw] OR remsima[tw] OR renflexis[tw] OR revellex[tw] OR "ta 650"[tw] OR ta650[tw] OR zessly[tw] OR "170277-31-3"[tw] 17.066
6. Certolizumab[tw] OR "cdp 870"[tw] OR cdp870[tw] OR cimzia[tw] OR "pha 738144"[tw] OR pha738144[tw] OR "428863-50-7"[tw] 1.545
7. Golimumab[tw] OR "CNTO 148"[tw] OR CNTO148[tw] OR Simponi[tw] OR "476181-74-5"[tw] 1.546
8. #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 91.576
9. #1 AND #8 311
10. Apply filter Humans 243
11. Apply filter English 226

Sono stati inoltre integrati i risultati con una analoga ricerca Embase, escludendo i risultati già presenti su MEDLINE ottenuti con la ricerca tramite Pubmed per ulteriori 154 items.

Dopo aver escluso items non adeguati per tipo di articolo o argomento, sono stati valutati per fulltext 54 articoli, dei quali 17 sono stati inclusi nell'analisi

Search Strategy – PICO 5

Abbiamo eseguito una revisione sistematica gerarchica delle evidenze combinando le seguenti keyword (Pubmed su MEDLINE in data 30/11/2022):

- (“Graft vs Host Disease” [Mesh] OR “graft versus host*” [TIAB] OR “graft vs host” [TIAB] OR “graft v host*” [TIAB] OR “gvhd” [TIAB] OR “runt diseas*” [TIAB], OR “homolog* wasting diseas*” [TIAB]) AND "Mycophenolic Acid"[Mesh] OR mycophenolat*[tw] OR (mycophenolat* AND mofetil*) OR mykophenolat*[tw] OR (mykophenolat* AND mofetil*) OR (mycophenolic* AND acid*) OR (morpholinoethyl* AND ester) OR RS61443[tw] OR OR RS-61443[tw] OR cellcept*[tw] OR myfortic*[tw] OR MMF[tw] → Apply filter Humans → Apply filter English = 625

Sono stati inoltre integrati i risultati con una analoga ricerca Embase per ulteriori 605 items.

Dopo aver escluso items duplicati, non adeguati per tipo di articolo o argomento, sono stati valutati per fulltext 68 articoli, dei quali 15 sono stati inclusi nell’analisi

Processo di consenso delle raccomandazioni non-GRADE

Sono riportate le tabelle con le raccomandazioni tradotte dalle LG EBMT con le votazioni sull'accordo espresse dai panelisti, le modifiche proposte e l'esito del processo di consenso.

	Raccomandazione EBMT	Parziale dissenso/ totale partecipanti	Proposta modifica del panel	Commento metodologi
	PROFILASSI GVHD			
1	La profilassi della GVHD per un trapianto da donatore familiare o da registro HLA-compatibile deve includere un inibitore della calcineurina e un antimetabolita	6/11	I panelisti chiedono di considerare anche in quali pazienti e setting può essere utilizzata la PT-CY	Questa raccomandazione è stata riformulata dopo aver risposto alla domanda PICO già ideata
2	La scelta dell'inibitore della calcineurina (tacrolimus o ciclosporina) nella profilassi del trapianto da donatore familiare o da registro HLA-compatibile dovrebbe basarsi sull'esperienza del centro	1/11	Richiesta una modifica formale da un singolo panelist	Questa raccomandazione viene "adottata"
3	Il metotrexate è l'antimetabolita raccomandato per i pazienti che ricevono un condizionamento mieloablativo	1/11	Richiesta una modifica formale da un singolo panelist	Questa raccomandazione viene "adottata"
4	Il micofenolato mofetil può essere usato al posto del metotrexate per i pazienti che ricevono un condizionamento mieloablativo in caso di controindicazioni al metotrexate o per i pazienti che necessitano di un rapido attecchimento (ad esempio in quelli con aspergillosi)	4/7	Richiesta di eliminare "per i pazienti che necessitano di un rapido attecchimento (ad esempio in quelli con aspergillosi)"	La raccomandazione può essere "adottata" accettando di eliminare la parte richiesta dai panelisti perchè è solo una esemplificazione
5	Il micofenolato mofetil è l'antimetabolita raccomandato per i pazienti che ricevono un condizionamento non mieloablativo e a ridotta intensità	2/11	Richiesta di eliminare "e a ridotta intensità"	Si tratta di un "adattamento" che va commentato
6	Il siero antilinfocitario (Thymoglobulin o Grafalon) è raccomandato per prevenire la GVHD nei pazienti che ricevono un trapianto da cellule staminali da donatore da registro HLA-compatibile.	1/11	Richiesta una modifica formale da un singolo panelist	Questa raccomandazione viene "adottata"
7	Il siero antilinfocitario è anche raccomandato per prevenire la GVHD nei pazienti che ricevono un trapianto da donatore familiare HLA-compatibile con cellule staminali da sangue periferico; Il siero antilinfocitario è raccomandato per i pazienti che sono ad elevato rischio di GVHD.	3/11	Richiesta di eliminare "Il siero antilinfocitario è raccomandato per i pazienti che sono ad elevato rischio di GVHD"	Si tratta di un "adattamento" che deve essere commentato specificando che negli studi pubblicati i pazienti non venivano selezionati per rischio di GVHD.
	TERAPIA GVHD ACUTA			
	1) Si raccomanda di eseguire una biopsia prima di iniziare il trattamento della GVHD acuta, ma la decisione di iniziare il	1/11	Richiesta una modifica formale da un singolo panelist	Questa raccomandazione viene "adottata"

	trattamento deve basarsi sul quadro clinico e non deve essere ritardata per attendere l'esito dell'esame istologico.			
	2)Il trattamento sistemico è raccomandato per la GVHD di grado uguale o superiore a 2.	1/11	Richiesta una modifica formale da un singolo panelist	Questa raccomandazione viene "adottata"
	3)Il trattamento di prima linea della GVHD acuta è il metilprednisolone con una dose iniziale di 2 mg/Kg al giorno; il prednisone alla dose di 2-2,5 mg/Kg al giorno è considerato equivalente al metilprednisolone di 2 mg/Kg al giorno;	0/11	/	Questa raccomandazione viene "adottata"
	4)La GVHD acuta di grado 2 con interessamento esclusivo della cute o del tratto gastro-intestinale alto può essere trattata con dosi di steroidi inferiori, come 1 mg/Kg al giorno di metilprednisolone o prednisone.	0/11	/	Questa raccomandazione viene "adottata"
	5) La riduzione della dose di steroide non è raccomandata per i primi 7 giorni di trattamento, ma la formulazione parenterale dello steroide può essere sostituita dalla formulazione orale dopo la completa risoluzione di tutti i segni di GVHD acuta. La riduzione della dose sarà lenta e dipenderà dalla risposta clinica: in caso di risposta completa, la dose di steroide sarà gradualmente ridotta al 10% rispetto alla dose iniziale nel corso di 4 settimane circa. In caso di GVHD steroide-resistente, è raccomandato di iniziare una terapia di seconda linea, in quanto l'utilizzo a lungo termine di steroidi può causare complicazioni maggiori.	5/11	I panelisti chiedono di eliminare" in caso di risposta completa, la dose di steroide sarà gradualmente ridotta al 10% rispetto alla dose iniziale nel corso di 4 settimane circa."	La raccomandazione può essere "adottata" accettando di eliminare la parte richiesta dai panelisti perchè è una esemplificazione
	6/Lo steroide topico può essere sufficiente per il trattamento della GVHD acuta cutanea di grado I e può essere associato allo steroide sistemico in caso di malattia più avanzata.	0/11	/	Questa raccomandazione viene "adottata"
	7)Gli steroidi orali non assorbibili come budesonide 9 mg al giorno o beclometasone 1,3-2 mg per 4 volte al giorno possono essere associati al trattamento sistemico nella GVHD acuta gastrointestinale.	3/11	I panelisti suggeriscono di aggiungere "GVHD acuta gastrointestinale di grado II"	Questa raccomandazione viene "adottata" accettando di aggiungere la precisazione del grado II suggerita
	8)Il trattamento di seconda linea della GVHD è raccomandato nel caso di resistenza o dipendenza dallo steroide	2/11	Richiesta di aggiungere "eccessiva tossicità " dello steroide che si ritiene sia comunque compreso nel concetto di dipendenza dallo steroide	Questa raccomandazione viene "adottata" senza modifiche

<p>9) Non è disponibile uno standard nel trattamento di seconda linea della GVHD acuta. La pratica clinica attuale si basa sul trattamento con uno dei seguenti farmaci: alentuzumab, alpha1-antitripsina, basiliximab, terapie cellulari (ad esempio cellule mesenchimali e cellule T regolatorie), daclizumab, fotoafesi extracorporea, trapianto di microbiota fecale, inibitori JAK (ad esempio ruxolitinib è approvato dal FDA), micofenolato mofetil, metotrexate, pentostatina, siero antilinfocitario, sirolimus, vedolizumab. Ogni centro dovrebbe seguire le proprie linee guida istituzionali e arruolare i pazienti in studio clinici se disponibili.</p>	7/11	<p>I panelisti considerano ruxolitinib e ECP come seconda linea di trattamento, mentre come terza linea chiedono di considerare anche begemolamb ed agenti antiTNF oltre agli agenti elencati nella racc EBMT</p>	<p>Questa raccomandazione va riformulata dopo aver risposto alle domande PICO già ideate</p>
<p>TERAPIA DELLA GVHD CRONICA</p>			
<p>1) La decisione di iniziare il trattamento per la GVHD cronica è basata sui sintomi, la severità (moderata o severa secondo la classificazione NIH) e la dinamica di progressione nel contesto di altri rilevanti variabili, quali il rischio della malattia ematologica, il chimerismo e la malattia minima residua.</p>	3/8	<p>Alcuni panelisti suggeriscono di eliminare “nel contesto di altri rilevanti variabili, quali il rischio della malattia ematologica, il chimerismo e la malattia minima residua”</p>	<p>Questa raccomandazione viene “adottata” accettando di eliminare la parte richiesta dai panelisti perchè è una esemplificazione</p>
<p>2) Il trattamento di prima linea della GVHD cronica di nuova diagnosi è lo steroide.</p>	1/10	<p>Richiesta una modifica formale da un singolo panelist</p>	<p>Questa raccomandazione viene “adottata”</p>
<p>3) L’associazione dello steroide con un altro farmaco immunosoppressivo è un’opzione da considerare nella GVHD cronica severa.</p>	3/11	<p>Alcuni panelisti commentano che gli studi di associazione steroidi + ciclosporina, ma anche steroidi + itacinitib o ibrutinib non hanno dato dimostrato superiorità dell’associazione, tuttavia la raccomandazione riguarda “un’opzione da considerare in casi severi” quindi è già di per sé dubitativa</p>	<p>Questa raccomandazione viene “adottata”</p>
<p>4) Lo steroide da utilizzare nella terapia di prima linea della GVHD cronica è il prednisone orale alla dose di 1 mg/Kg al giorno.</p>	3/11	<p>Alcuni panelisti suggeriscono di togliere “orale” e di introdurre un range di dose 0.5-1 mg/Kg al giorno in base ad organi coinvolti e severità</p>	<p>Si tratta di un “adattamento” che deve essere commentato</p>
<p>5) In un paziente che sta già ricevendo un trattamento steroideo (ad esempio per una precedente GVHD acuta), la dose di steroide può essere aumentata nel caso sia inferiore a 1 mg/kg, ma deve essere considerata una strategia alternativa, come ad esempio l’associazione di un inibitore della calcineurina o la fotoafesi extracorporea.</p>	4/11	<p>Molti panelisti chiedono di togliere l’esemplificazione “come ad esempio l’associazione di un inibitore della calcineurina o la fotoafesi extracorporea”</p>	<p>Questa raccomandazione potrebbe essere eliminata rifacendosi alla raccomandazione successiva n.6</p>

<p>6) In un paziente che sta già ricevendo una dose piena di steroidi e di ciclosporina al momento della diagnosi della GVHD cronica, non è disponibile un trattamento standardizzato: si possono considerare o la continuazione di steroidi e ciclosporina in associazione alle terapie di supporto oppure il cambiamento della terapia immunosoppressiva, possibilmente all'interno di uno studio clinico.</p>	<p>3/11</p>	<p>Alcuni panelisti suggeriscono di sostituire "cambiamento della terapia immunosoppressiva" con "una terapia di seconda linea, possibilmente all'interno di uno studio clinico"</p>	<p>Questa raccomandazione viene "adottata" accettando la sostituzione che chiarisce meglio il concetto</p>
<p>7) L'associazione Fluticasone-Montelukast è raccomandata per il trattamento iniziale della bronchiolite obliterante in associazione allo steroide sistemico. L'uso prolungato di azitromicina dopo la risoluzione della bronchiolite obliterante non è invece raccomandato per il possibile aumentato rischio di recidiva della malattia ematologica primitiva.</p>	<p>6/11</p>	<p>C'è un disaccordo di molti panelisti sul possibile rischio di recidiva legato all'uso prolungato di azitromicina</p>	<p>Questa raccomandazione deve essere "adattata" in base ai risultati degli studi e alla pratica clinica</p>
<p>8) Il tempo necessario per valutare l'efficacia della terapia di prima linea della GVHD cronica è di circa 1 mese.</p>	<p>2/11</p>	<p>Alcuni panelisti suggeriscono di sostituire "circa 1 mese" con "almeno 1 mese"</p>	<p>Questa raccomandazione viene "adottata" accettando la sostituzione che chiarisce meglio il concetto.</p>
<p>9) Non è disponibile uno standard nel trattamento di seconda linea della GVHD cronica. Ogni centro dovrebbe seguire le proprie linee guida istituzionali ed arruolare i pazienti in studio clinici se disponibili. I farmaci più comunemente usati nella seconda linea della GVHD cronica in associazione allo steroide sono: inibitori della calcineurina, fotoafèresi extracorporea, ibrutinib (approvato dal FDA), JAK inibitori, micofenolato mofetil, rituximab, mTOR inibitori, pentostatina, inibitori del proteosoma, inibitori delle tirosinkinasi.</p>	<p>4/11</p>	<p>Molti panelisti suggeriscono di raccomandare come seconda linea ruxolitinib (approvato FDA ed EMA), ed ibrutinib e belomosudil (approvato FDA).</p>	<p>Questa raccomandazione va riformulata dopo aver risposto alle domande PICO già ideate</p>

Conflitti di interesse

DICHIARAZIONE POTENZIALI CONFLITTI DI INTERESSE

Tutti i membri del panel, del team metodologico ed i revisori esterni hanno compilato il modulo per la dichiarazione dei conflitti di interesse sviluppato dal GITMO, qui di seguito riportato.

MODULO PER LA DICHIARAZIONE CONFLITTO DI INTERESSI

Il sottoscritto/a _____

Nato/a a _____ il _____ C.F. _____

Residente in _____ CAP _____ Città _____

Professione: _____

E-mail _____ Cellulare _____

Società/ Associazione/ Istituto/Ente di appartenenza _____

Inquadramento professionale: Dipendente ente privato Dipendente ente pubblico Libero Professionista altro _____ (specificare)

Ruolo nelle LG del Gruppo Italiano Trapianto Midollo Osseo:

componente Componente *Working Group* (MWG)

componente Comitato Metodologico in qualità di coordinatore Linee Guida/Esperto Metodologo (EM)

componente Comitato Esterno (CE)

Stakeholder (es. associazioni presenti)

Titolo/Argomento della LINEA GUIDA _____

Si prega di rispondere a ciascuna delle domande di seguito indicate relative al proprio rapporto con GITMO. Se la risposta è "Sì", è necessario fornire maggiori informazioni nelle tabelle in calce al modulo.

Si ricorda che le domande si riferiscono sia al soggetto interessato che ai suoi familiari (intesi come coniuge, convivente, affini e parenti fino al 3 grado)

1. IMPIEGO E CONSULENZA

Negli ultimi 12 mesi ha ricevuto una remunerazione da un ente o organizzazione o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

1a Impiego sì no

1b Consulenza sì no

2. SUPPORTO ALLA RICERCA

Negli ultimi 12 mesi Lei o il suo ente/dipartimento/unità di ricerca ha ricevuto una qualche forma di supporto da parte di un ente o organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla LG sopra indicata?

2a Sovvenzioni sì no

2b Borse di Studio, grant, fellow -ship, o altre forme di finanziamento monetario e non monetario (come ad esempio finanziamento di posizioni lavorative, attrezzature, strutture, missioni etc) si [] no []

2c Supporto (incluso compenso) per la partecipazione a conferenze o attività di formazione per un ente o un'altra organizzazione, azienda farmaceutica, con un interesse commerciale relativo alla tematica della LG in oggetto. si [] no []

3. PARTECIPAZIONE AD ALTRI PROGETTI

Negli ultimi 12 mesi Lei/ il suo dipartimento/ la sua unità di ricerca è stato coinvolto in progetti supportati da aziende farmaceutiche o nella stesura di linee guida analoghe alla LG sopra indicata?

3a Linea Guida settore Ematologia si [] no []

3b Progetti supportati da Aziende Farmaceutiche si [] no []

4. INVESTIMENTI

Attualmente e negli ultimi 5 anni ha avuto degli investimenti in un ente, organizzazione e/o azienda farmaceutica con un interesse commerciale o di altro tipo relativo alla tematica della presente LG?

Si prega di indicare anche investimenti indiretti come partecipazione a trust o holding. Non necessita di comunicazione il possesso di quote in un fondo di investimento o in un fondo pensionistico o in un trust non nominali, ammesso che siano diversificati e su cui non si abbia influenza sulla loro gestione finanziaria.

4a Titoli azionari, obbligazioni, stock option, capitali netti, bonds o altri titoli si [] no []

4b Interessi commerciali che derivano da proprietà, partnership, partecipazione a joint venture, partecipazione a Consigli di Amministrazione etc. si [] no []

5. PROPRIETA' INTELLETTUALE

Possiede dei diritti derivanti da proprietà intellettuale che potrebbero accrescere o diminuire in base all'esito dell'attività che è chiamato a svolgere?

5a Brevetti, marchi registrati o *copyright* (incluse le domande in sospenso) si [] no []

5b *Know how* e/o diritti di autore relative ad un medicinale, tecnologia o processo si [] no []

6. DICHIARAZIONI PUBBLICHE

6a Nell'ambito di un processo normativo, legislativo o giudiziario ho fornito un parere una testimonianza di esperto, relativa alla tematica LG, per conto di un ente/organizzazione/azienda farmaceutica si [] no []

6b Ha ricoperto un ruolo o posizione, retribuita o non retribuita, per cui ha rappresentato gli interessi o sostenuto una posizione relativamente alla tematica della LG di cui sopra si [] no []

7. ULTERIORI INFORMAZIONI

7a Per quanto di sua conoscenza, l'esito dell'attività che è chiamato a svolgere potrebbe beneficiare o influenzare negativamente gli interessi di soggetti terzi con i quali si hanno sostanziali interessi comuni personali, professionali, finanziari o commerciali (come suoi familiari, colleghi, unità amministrative o lavorative)? si [] no []

7b Escludendo GITMO vi sono persone o altri enti/organizzazioni/ aziende che hanno contribuito in termini monetari o altri benefits? si [] no []

7c Ha ricevuto pagamenti (diversi da rimborsi per le spese viaggio o alloggio) o onorari per parlare pubblicamente sul tema delle LG di cui sopra? si [] no []

7d Vi è qualche altro aspetto o circostanza passata o presente non ancora menzionata che potrebbe essere percepita come in grado di influenzare indebitamente la sua obiettività o indipendenza? si [] no []

Se la risposta ad una qualsiasi delle domande da (1 a 7) è "si" si prega di fornire ulteriori dettagli su ciascun interesse dichiarato, utilizzando la seguente tabella.

In caso di mancata descrizione della natura dell'interesse o di mancata indicazione dell'importo o valore quando necessario, il conflitto sarà considerato significativo.

Domande da 1 a 5 (aggiungere righe se necessario)

Interesse [specificare il n. di domanda e la categoria (es. 1°: impiego Dirigente Medico/Dipendente ASL etc.)]	Nome Società/Ente/Organizzazione relativa interesse [riportare il nome della società, ente, azienda, organizzazione per cui si è prestata l'attività relativa all'interesse]	Soggetto cui si riferisce l'interesse [specificare se si riferisce al soggetto stesso (per es. me medesimo) o a un familiare (es. coniuge) o datore, dipartimento, unità ricerca altro etc.]	Importo del Pagamento o valore monetario [si consiglia di specificare se è un importo giornaliero, mensile o annuale. Se non dichiarato sarà considerato significativo]	Periodo di riferimento dell'interesse [Indicare: "Attuale/ Non attuale". Se "Non attuale" indicare l'anno o il mese (se conosciuto) di cessazione]

Domande 6 – 7

Descrivere l'argomento, le circostanze specifiche, le parti coinvolte, il periodo di riferimento e altri dettagli rilevanti su ogni interesse dichiarato.

N. domanda	Descrizione
n. 6a	
n. 6b	
n. 7a	
n. 7b	
n. 7c	
n. 7d	

CONSENSO ALLA DIVULGAZIONE Compilando e firmando questo modulo, si acconsente alla divulgazione di eventuali conflitti rilevanti durante i meeting, nei report e nel documento finale della LG.

Data _____

Firma _____

DICHIARAZIONE

Dichiaro che le dichiarazioni qui riportate sono, a mia conoscenza, veritiere e fornite in buona fede.

Se dovessero intervenire cambiamenti, provvederò ad informare prontamente chi di competenza e a compilare un nuovo modulo di dichiarazione che descrive le modifiche verificatesi prima o durante la pubblicazione delle LG.

Sono consapevole che la mancata dichiarazione degli interessi legati all'argomento oggetto di LG può comportare l'obbligo di rassegnare le dimissioni dall'incarico.

Data _____

Firma _____

I dati personali forniti saranno raccolti da GITMO per le finalità e gli scopi perseguiti dal GITMO nonché per finalità di partecipazione al Gruppo del Progetto Linee Guida, ai sensi del d.lgs. 196/2003 e ss.mm. ii e del **Regolamento Europeo 2016/679** concernente la tutela delle persone fisiche con riguardo al trattamento dei dati personali e la libera circolazione di detti dati.

Data _____

Firma _____

Di seguito la sintesi delle dichiarazioni dei singoli membri relative al modulo di COI GITMO:

Membri del panel di esperti

	Francesca Patriarca (Chairman)	Irene Bianco	Stella Boghen	Francesca Bonifazi	Anna Colpo	Luisa Giaccone	Maria Teresa Lupo-Stanghellini
1a	Impiego	no	no	no	no	no	no
1b	Consulenza	no	no	no	sì	no	sì
2a	Sovvenzioni alla ricerca	no	no	no	no	no	no
2b	Borse di studio, grant, fellowships	no	no	no	sì	no	no
2c	Supporto per conferenze / attività di formazione	no	no	no	sì	no	no
3a	Linee guida	no	sì	no	no	sì	no
3b	Altri progetti	no	no	no	no	no	no
4	Investimenti > 8000 euro	no	no	no	no	no	no
5a	Brevetti, marchi registrati, copyright	no	no	no	no	no	no
5b	Know how e/o diritti d'autore	no	no	no	no	no	no
6a	Parere d'esperto per processo normativo	no	no	no	no	no	no
6b	Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no	no	no	no	no	sì
7a	Influenza su interessi di soggetti terzi	no	no	no	no	no	no
7b	Contributo monetario/ benefit di altri enti	no	no	no	no	no	no
7c	Pagamenti/onorari per parlare di LG	no	no	no	no	no	no
7d	Altre circostanze che influenzano indipendenza	sì	no	no	no	no	no

		Giorgia Mancini	Nicola Mordini	Francesco Onida	Alessandra Picardi	Anna Maria Raiola	Emanuela Samarani
1a	Impiego	no	no	no	no	no	no
1b	Consulenza	no	no	no	no	no	no
2a	Sovvenzioni alla ricerca	no	no	no	no	no	no
2b	Borse di studio, grant, fellowships	no	no	no	no	no	no
2c	Supporto per conferenze / attività di formazione	no	no	no	no	no	no
3a	Linee guida	no	no	no	si	no	no
3b	Altri progetti	no	no	no	no	no	no
4	Investimenti > 8000 euro	no	no	no	no	no	no
5a	Brevetti, marchi registrati, copyright	no	no	no	no	no	no
5b	Know how e/o diritti d'autore	no	no	no	no	no	no
6a	Parere d'esperto per processo normativo	no	no	no	no	no	no
6b	Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no	no	no	no	no	no
7a	Influenza su interessi di soggetti terzi	no	no	no	no	no	no
7b	Contributo monetario/ benefit di altri enti	no	no	no	no	no	no
7c	Pagamenti/onorari per parlare di LG	no	no	no	no	no	no
7d	Altre circostanze che influenzano indipendenza	no	no	no	no	no	no

Dettagli su COI dichiarati:

FB: Novartis, Sanofi, Neovii

AC: Fresenius Kabi, Therakos LTD

MLS: Novartis

FP: partecipazione DMB Novartis non oggetto delle LG (non percepito compenso)

I moduli di dichiarazione del COI compilati e firmati da ogni partecipante alle LG sono disponibili su richiesta alla Segreteria GITMO.

Team metodologico e revisori esterni

	Monia Marchetti	Jacopo Olivieri	Andrea Bacigalupo	William Arcese	Attilio Olivieri	Franca Fagioli	Stefano Botti
1a	Impiego	no	no	no	no	no	no
1b	Consulenza	no	no	no	no	no	no
2a	Sovvenzioni alla ricerca	no	no	no	no	no	no
2b	Borse di studio, grant, fellowships	no	no	no	no	no	no
2c	Supporto per conferenze / attività di formazione	no	no	no	si	no	no
3a	Linee guida	no	no	no	no	no	no
3b	Altri progetti	no	no	no	no	no	no
4	Investimenti > 8000 euro	no	no	no	no	no	no
5a	Brevetti, marchi registrati, copyright	no	no	no	no	no	no
5b	Know how e/o diritti d'autore	no	no	no	no	no	no
6a	Parere d'esperto per processo normativo	no	no	no	no	no	no
6b	Ruolo o posizione di rappresentazione interessi	no	no	no	no	no	no
7a	Influenza su interessi di soggetti terzi	no	no	no	no	no	no
7b	Contributo monetario/ benefit di altri enti	no	no	no	no	no	no
7c	Pagamenti/onorari per parlare di LG	no	no	no	no	no	no
7d	Altre circostanze che influenzano indipendenza	no	no	no	no	no	no

Dettagli su COI dichiarati:

I moduli di dichiarazione del COI compilati e firmati da ogni partecipante alle LG sono disponibili su richiesta alla Segreteria GITMO.

Riferimenti

- ¹ Penack O, Marchetti M, Ruutu T, Aljurf M, Bacigalupo A, Bonifazi F, Ciceri F, Cornelissen J, Malladi R, Duarte RF, Giebel S, Greinix H, Holler E, Lawitschka A, Mielke S, Mohty M, Arat M, Nagler A, Passweg J, Schoemans H, Socié G, Solano C, Vrhovac R, Zeiser R, Kröger N, Basak GW. Prophylaxis and management of graft versus host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2020 Feb;7(2):e157-e167.
- ² Penack O, Marchetti M, Aljurf M, Arat M, Bonifazi F, Duarte RF, Giebel S, Greinix H, Hazenberg MD, Kröger N, Mielke S, Mohty M, Nagler A, Passweg J, Patriarca F, Ruutu T, Schoemans H, Solano C, Vrhovac R, Wolff D, Zeiser R, Sureda A, Peric Z. Prophylaxis and management of graft-versus-host disease after stem-cell transplantation for haematological malignancies: updated consensus recommendations of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Lancet Haematol*. 2024 Feb;11(2):e147-e159.
- ³ Goptu M, Koreth J. Better acute graft-versus-host disease outcomes for allogeneic transplant recipients in the modern era: a tacrolimus effect? *Haematologica* 2017; 102: 806–08.
- ⁴ Hiraoka A, Ohashi Y, Okamoto S, et al. Phase III study comparing tacrolimus (FK506) with cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2001; 28: 181–85.
- ⁵ Inamoto Y, Flowers ME, Appelbaum FR, et al. A retrospective comparison of tacrolimus versus cyclosporine with methotrexate for immunosuppression after allogeneic hematopoietic cell transplantation with mobilized blood cells. *Biol Blood Marrow Transplant* 2011; 17: 1088–92
- ⁶ Khoury HJ, Wang T, Hemmer MT, et al. Improved survival after acute graft-versus-host disease diagnosis in the modern era. *Haematologica* 2017; 102: 958–66.
- ⁷ Nash RA, Antin JH, Karanes C, et al. Phase 3 study comparing methotrexate and tacrolimus with methotrexate and cyclosporine for prophylaxis of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation from unrelated donors. *Blood* 2000; 96: 2062–68.
- ⁸ Ratanatharathorn V, Nash RA, Przepiorka D, et al. Phase III study comparing methotrexate and tacrolimus (prograf, FK506) with methotrexate and cyclosporine for graft-versus-host disease prophylaxis after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Blood* 1998; 92: 2303–14.
- ⁹ Kanda Y, Kobayashi T, Mori T, et al. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood concentrations after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 103–09.
- ¹⁰ Kharfan-Dabaja M, Mhaskar R, Reljic T, et al. Mycophenolate mofetil versus methotrexate for prevention of graft-versus-host disease in people receiving allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Cochrane Database Syst Rev* 2014; 7: CD010280.
- ¹¹ Chhabra S, Liu Y, Hemmer MT, et al. Comparative analysis of calcineurin inhibitor-based methotrexate and mycophenolate mofetil-containing regimens for prevention of graft-versus-host disease after reduced-intensity conditioning allogeneic transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 73–85.
- ¹² Eapen M, Logan BR, Horowitz MM, et al. Bone marrow or peripheral blood for reduced-intensity conditioning unrelated donor transplantation. *J Clin Oncol* 2015; 33: 364–69.
- ¹³ Hamilton BK, Rybicki L, Dean R, et al. Cyclosporine in combination with mycophenolate mofetil versus methotrexate for graft versus host disease prevention in myeloablative HLA-identical sibling donor allogeneic hematopoietic cell transplantation. *Am J Hematol* 2015; 90: 144–8.
- ¹⁴ Ram R, Yeshurun M, Vidal L, Shpilberg O, Gafter-Gvili A. Mycophenolate mofetil vs. methotrexate for the prevention of graft-versus-host-disease—systematic review and meta-analysis. *Leuk Res* 2014; 38: 352–60.

-
- ¹⁵ Lee K-H, Choi S-J, Lee J-H, et al. Cyclosporine alone vs cyclosporine plus methotrexate for post-transplant immunosuppression after HLA-identical sibling bone marrow transplantation: a randomized prospective study. *BMT* 2004; 34: 627–636.
- ¹⁶ Zecca M, Locatelli F. Management of Graft-Versus-Host Disease in Paediatric Bone Marrow Transplant Recipients. *Paediatr Drugs* 2000; 2(1): 29-55.
- ¹⁷ Weiss M, Steinbach D, Zintl F et al. Superior outcome using cyclosporin A alone versus cyclosporin A plus methotrexate for post-transplant immunosuppression in children with acute leukemia undergoing sibling hematopoietic stem cell transplantation. *J Cancer Res Clin Oncol* 2015;141(6):1089-94.
- ¹⁸ Lawitschka A, Lucchini G, Strahm B et al. Pediatric acute graft-versus-host disease prophylaxis and treatment: surveyed real-life approach reveals dissimilarities compared to published recommendations. *Transpl Int* 2020; 33: 762–772.
- ¹⁹ Malard F, Szydlo RM, Brissot E, et al. Impact of cyclosporine—a concentration on the incidence of severe acute graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2010; 16: 28–34.
- ²⁰ Rogosheske JR, Fargen AD, DeFor TE, et al. Higher therapeutic CsA levels early post transplantation reduce risk of acute GVHD and improves survival. *Bone Marrow Transplant* 2014; 49: 122–25.
- ²¹ Bianchi M, Heim D, Lengerke C, et al. Cyclosporine levels >195 mug/L on day 10 post-transplant was associated with significantly reduced acute graft-versus-host disease following allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Ann Hematol* 2019; 98: 971–77.
- ²² Yee GC, Self SG, McGuire TR, Carlin J, Sanders JE, Deeg HJ. Serum cyclosporine concentration and risk of acute graft-versus-host disease after allogeneic marrow transplantation. *N Engl J Med* 1988; 319: 65–70.
- ²³ Bacigalupo A, Lamparelli T, Gualandi F, Bregante S, Raiola A, di Grazia C, Dominietto A, Romagnani C, Occhini D, Frassoni F, van Lint MT. Increased risk of leukemia relapse with high dose cyclosporine after allogeneic marrow transplantation for acute leukemia: 10 year follow-up of a randomized study. *Blood*. 2001 Nov 15;98(10):3174-5.
- ²⁴ Kanda Y, Kobayashi T, Mori T, et al. A randomized controlled trial of cyclosporine and tacrolimus with strict control of blood concentrations after unrelated bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2016; 51: 103–09.
- ²⁵ Wingard JR, Nash RA, Przepiorka D, et al. Relationship of tacrolimus (FK506) whole blood concentrations and efficacy and safety after HLA-identical sibling bone marrow transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 1998; 4: 157–63.
- ²⁶ Abraham R, Szer J, Bardy P, Grigg A. Early cyclosporine taper in high-risk sibling allogeneic bone marrow transplants. *Bone Marrow Transplant* 1997; 20: 773–77.
- ²⁷ Schmid C, Schleuning M, Schwerdtfeger R, et al. Long-term survival in refractory acute myeloid leukemia after sequential treatment with chemotherapy and reduced-intensity conditioning for allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2006; 108: 1092–99.
- ²⁸ Burroughs L, Mielcarek M, Leisenring W, et al. Extending postgrafting cyclosporine decreases the risk of severe graft-versus-host disease after nonmyeloablative hematopoietic cell transplantation. *Transplantation* 2006; 81: 818–25.
- ²⁹ Locatelli F, Zecca M, Rondelli R, et al. Graft versus host disease prophylaxis with low-dose cyclosporine-A reduces the risk of relapse in children with acute leukemia given HLA-identical sibling bone marrow transplantation: results of a randomized trial. *Blood* 2000; 95(5):1572-9.
- ³⁰ Finke J, Bethge WA, Schmoor C, et al. Standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-T-cell globulin in haematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a randomised, open-label, multicentre phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2009; 10: 855–64.
- ³¹ Finke J, Schmoor C, Bethge WA, et al. Long-term outcomes after standard graft-versus-host disease prophylaxis with or without anti-human-T-lymphocyte immunoglobulin in haemopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: final results of a randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2017; 4: e293–301.
- ³² Walker I, Panzarella T, Couban S, et al. Pretreatment with anti-thymocyte globulin versus no anti-thymocyte globulin in patients with haematological malignancies undergoing haemopoietic cell transplantation from unrelated donors: a randomised, controlled, open-label, phase 3, multicentre trial. *Lancet Oncol* 2016; 17: 164–73.

-
- ³³ Kroger N, Solano C, Wolschke C, et al. Antilymphocyte globulin for prevention of chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2016; 374: 43–53.
- ³⁴ Bonifazi F, Solano C, Wolschke C, et al. Acute GVHD prophylaxis plus ATLG after myeloablative allogeneic haemopoietic peripheral blood stem-cell transplantation from HLA-identical siblings in patients with acute myeloid leukaemia in remission: final results of quality of life and long-term outcome analysis of a phase 3 randomised study. *Lancet Haematol* 2019; 6: e89–99.
- ³⁵ Rubio MT, D’Aveni-Piney M, Labopin M, et al. Impact of in vivo T cell depletion in HLA-identical allogeneic stem cell transplantation for acute myeloid leukemia in first complete remission conditioned with a fludarabine iv-busulfan myeloablative regimen: a report from the EBMT Acute Leukemia Working Party. *J Hematol Oncol* 2017; 10: 31.
- ³⁶ Devillier R, Labopin M, Chevallier P, et al. Impact of antithymocyte globulin doses in reduced intensity conditioning before allogeneic transplantation from matched sibling donor for patients with acute myeloid leukemia: a report from the acute leukemia working party of European group of Bone Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant* 2018; 53: 431–37.
- ³⁷ Locatelli F, Bernardo ME, Bertaina A et al. Efficacy of two different doses of rabbit anti-T-lymphocyte globulin to prevent graft-versus-host disease in children with haematological malignancies transplanted from an unrelated donor: a multicentre, randomised, open-label, phase 3 trial. *Lancet Oncol* 2017; 18(8): 1126–1136
- ³⁸ Tandra A, Covut F, Cooper B, et al. Low dose anti-thymocyte globulin reduces chronic graft-versus-host disease incidence rates after matched unrelated donor transplantation. *Leuk Lymphoma* 2018; 59: 1644–51.
- ³⁹ Bacigalupo A, Lamparelli T, Barisione G, Bruzzi P, Guidi S, Alessandrino PE, di Bartolomeo P, Oneto R, Bruno B, Sacchi N, van Lint MT, Bosi A; Gruppo Italiano Trapianti Midollo Osseo (GITMO). Thymoglobulin prevents chronic graft-versus-host disease, chronic lung dysfunction, and late transplant-related mortality: long-term follow-up of a randomized trial in patients undergoing unrelated donor transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2006 May;12(5):560-5.
- ⁴⁰ Bolaños-Meade J, Hamadani M, Wu J, et al. Post-transplantation cyclophosphamide-based graft-versus-host disease prophylaxis. *N Engl J Med* 2023; 388: 2338–48.
- ⁴¹ Bolaños-Meade J, Reshef R, Fraser R, et al. Three prophylaxis regimens (tacrolimus, mycophenolate mofetil, and cyclophosphamide; tacrolimus, methotrexate, and bortezomib; or tacrolimus, methotrexate, and maraviroc) versus tacrolimus and methotrexate for prevention of graft-versus-host disease with haemopoietic cell transplantation with reduced-intensity conditioning: a randomised phase 2 trial with a non-randomised contemporaneous control group (BMT CTN 1203). *Lancet Haematol* 2019; 6: e132–43.
- ⁴² Broers AEC, de Jong CN, Bakunina K, et al. Posttransplant cyclophosphamide for prevention of graft-versus-host disease: results of the prospective randomized HOVON-96 trial. *Blood Adv* 2022; 6: 3378–85.
- ⁴³ Luznik L, Pasquini MC, Logan B, et al. Randomized phase III BMT CTN trial of calcineurin inhibitor-free chronic graft-versus-host disease interventions in myeloablative hematopoietic cell transplantation for hematologic malignancies. *J Clin Oncol* 2022; 40: 356–68.
- ⁴⁴ Jurdi NE, Hoover A, O’Leary D, et al. Phase II study of myeloablative 7-8/8-matched allotransplantation with post-transplant cyclophosphamide, tacrolimus, and mycophenolate mofetil. *medRxiv* 2023; published online March 29.
- ⁴⁵ Marco-Ayala J, Sanz J, Gomez-Segui I, et al. Impact of post-transplantation cyclophosphamide on transfusion requirements in HLA-matched sibling peripheral blood stem cell transplantation. *Transplant Cell Ther* 2023; 29: 313.e1–10.
- ⁴⁶ Mehta RS, Saliba RM, Rondon G, et al. Post-transplantation cyclophosphamide versus tacrolimus and methotrexate graft-versus-host disease prophylaxis for HLA-matched donor transplantation. *Transplant Cell Ther* 2022; 28: 695.e1–10.
- ⁴⁷ Nagler A, Labopin M, Dholaria B, et al. Graft-versus-host disease prophylaxis with post-transplantation cyclophosphamide versus cyclosporine A and methotrexate in matched sibling donor transplantation. *Transplant Cell Ther* 2022; 28: 86.e1–8.
- ⁴⁸ Lv X, Qi J, Zhou M, et al. Comparative efficacy of 20 graft-versus-host disease prophylaxis therapies for patients after hematopoietic stem-cell transplantation: a multiple-treatments network meta-analysis. *Crit Rev Oncol Hematol* 2020; 150: 102944.
- ⁴⁹ Brissot E, Labopin M, Labussiere H. Post-transplantation cyclophosphamide versus antithymocyte globulin after Ric regimen allo-Hct: first analysis of a prospective randomized multicenter trial in recipients of 10/10 matched donors. *Bone Marrow Transplant* 2021; 56: 12–13.

-
- ⁵⁰ Massoud R, Gagelmann N, Fritzsche-Friedland U, et al. Comparison of immune reconstitution between anti-T-lymphocyte globulin and posttransplant cyclophosphamide as acute graft-versus-host disease prophylaxis in allogeneic myeloablative peripheral blood stem cell transplantation. *Haematologica* 2022; 107: 857–67.
- ⁵¹ Salas MQ, Charry P, Pedraza A, et al. PTCY and tacrolimus for GVHD prevention for older adults undergoing HLA-matched sibling and unrelated donor alloHCT. *Transplant Cell Ther* 2022; 28: 489.e1–9.
- ⁵² Borovkova AS, Paina OV, Semenova EV et al. Post-transplant cyclophosphamide after matched donor hematopoietic stem cell transplantation in children with acute leukemia. *Clin Transplant* 2024 Jan;38(1):e15181.
- ⁵³ Jacoby E, Chen A, Loeb DM, et al. Single-agent post-transplantation cyclophosphamide as graft-versus-host disease prophylaxis after human leukocyte antigen-matched related bone marrow transplantation for pediatric and young adult patients with hematologic malignancies. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2016;22(1):112-128.
- ⁵⁴ El Jurdi N, Hoover A, O’Leary D et al. Phase II Study of Myeloablative 7-8/8-Matched Allotransplantation with Post-Transplantation Cyclophosphamide, Tacrolimus, and Mycophenolate Mofetil. *Transplant Cell Ther* 2023; 576.e1-576.e5.
- ⁵⁵ Morozova E, Moiseev I, Vlasova Y, et al. Randomized study between thymoglobulin and posttransplant cyclophosphamide in patients with chronic myeloid neoplasms undergoing unrelated allogeneic stem cell transplantation. *Cell Ther Transplant* 2020; 9: 53–59.
- ⁵⁶ Tang L, Liu Z, Li T, et al. Post-transplant cyclophosphamide versus anti-thymocyte globulin in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors: a systematic review and meta-analysis. *Front Oncol* 2023; 13: 1071268.
- ⁵⁷ Giebel S, Labopin M, Salmenniemi U, et al. Posttransplant cyclophosphamide versus antithymocyte globulin in patients with acute lymphoblastic leukemia treated with allogeneic hematopoietic cell transplantation from matched unrelated donors: a study from the Acute Leukemia Working Party of the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Cancer* 2023; 129: 3735–45
- ⁵⁸ Ruggeri A, Galimard JE, Paina O, et al. Outcomes of unmanipulated haploidentical transplantation using post-transplant cyclophosphamide (PT-Cy) in pediatric patients with acute lymphoblastic leukemia. *Transplant Cell Ther* 2021; 27(5): 424.e1-424.e9
- ⁵⁹ Doherty E, Krance R. Should posttransplant cyclophosphamide be considered standard of care for pediatric transplantation of acute leukemia? *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2023;2023(1):171-174.
- ⁶⁰ Bacigalupo A, Milone G, Cupri A, et al. Steroid treatment of acute graft-versus-host disease grade I: a randomized trial. *Haematologica* 2017; 102: 2125–33.
- ⁶¹ Mielcarek M, Storer BE, Boeckh M, et al. Initial therapy of acute graft-versus-host disease with low-dose prednisone does not compromise patient outcomes. *Blood* 2009; 113: 2888–94.
- ⁶² Mielcarek M, Furlong T, Storer BE, et al. Effectiveness and safety of lower dose prednisone for initial treatment of acute graft-versus-host disease: a randomized controlled trial. *Haematologica* 2015; 100: 842–48.
- ⁶³ Rostagno E, Campanati A, Mordini N, Cannici C, Cioce M, De Cecco V, Samarani E, Foà R, Olivieri A, Botti S. Phototherapy and topical treatments for cutaneous graft vs. host disease in haematopoietic stem cell transplantation patients: a scoping review. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2022 Jul;36(7):1003-1015.
- ⁶⁴ Hockenbery DM, Cruickshank S, Rodell TC, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oral beclomethasone dipropionate as a prednisone-sparing therapy for gastrointestinal graft-versus-host disease. *Blood* 2007; 109: 4557–63.
- ⁶⁵ McDonald GB, Bouvier M, Hockenbery DM, et al. Oral beclomethasone dipropionate for treatment of intestinal graft-versus-host disease: a randomized, controlled trial. *Gastroenterology* 1998; 115: 28–35.
- ⁶⁶ Johansson SA et al. Topical and systemic glucocorticoid potencies of budesonide, beclomethasone dipropionate and prednisolone in man. *Eur J Respir Dis* 1982; 63 (suppl. 122):74-82.
- ⁶⁷ Greenberg GR et al. Oral budesonide for active Crohn's disease. *N Engl J Med* 1994; 331:836-41.
- ⁶⁸ Zeiser R, von Bubnoff N, Butler J, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory acute graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2020; 382: 1800–10.

-
- ⁶⁹ Fan S, Huo WX, Yang Y, Shen MZ, Mo XD. Efficacy and safety of ruxolitinib in steroid-refractory graft-versus-host disease: a meta-analysis. *Front Immunol* 2022; 13: 954268.
- ⁷⁰ Hui L, Qi L, Guoyu H, Xuliang S, Meiao T. Ruxolitinib for treatment of steroid-refractory graft-versus-host disease in adults: a systematic review and meta-analysis. *Expert Rev Hematol* 2020; 13: 565–75.
- ⁷¹ Zhang MY, Zhao P, Zhang Y, Wang JS. Efficacy and safety of ruxolitinib for steroid-refractory graft-versus-host disease: systematic review and meta-analysis of randomised and non-randomised studies. *PLoS One* 2022; 17: e0271979.
- ⁷² Locatelli F, Kang HJ, Bruno B et al. Ruxolitinib in Pediatric Patients with Treatment- Naïve or Steroid-Refractory Acute Graft-Versus-Host Disease: Primary Findings from the Phase I/II REACH4 Study. *Blood* (2022) 140 (Supplement 1): 1376–1378.
- ⁷³ Mozo Y, Bueno D, Sisinni L et al. Ruxolitinib for steroid-refractory graft versus host disease in pediatric HSCT: high response rate and manageable toxicity. *Ped Hematol Oncol* 2021; 38: 331-345.
- ⁷⁴ González Vicent M, Molina B, González de Pablo J et al. Ruxolitinib treatment for steroid refractory acute and chronic graft vs host disease in children: Clinical and immunological results. *Am J Hematol.* 2019;94:319–326.
- ⁷⁵ Laisne L, Neven B, Dalle JH et al. Ruxolitinib in children with steroid refractory acute graft versus host disease: a multicenter study of the pediatric group of SFGM-TC. *Pediatr Blood Cancer* 2020; 67(9): e28233.
- ⁷⁶ Yan WL, Zhao FY, GU ME et al. Ruxolitinib treatment for steroid refractory Graft versus Host Disease in Children: a case series and review of the literature. *Ped Drugs* 2023; 25: 577–584.
- ⁷⁷ Gómez VE, Mahillo BA, Mellado PA et al. Ruxolitinib in acute and chronic graft-versus-receptor disease: long-term real-life experience in a multi-centre study in pediatric population. Abstract, EBMT 2024, 14-17 aprile, Glasgow, United Kingdom, OS13-08.
- ⁷⁸ Baccelli F, Gottardi F, Muratore E et al. Ruxolitinib for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in children: a systematic review and individual data meta-analysis. *Bone Marrow Transplant* 2024 Feb 24. doi: 10.1038/s41409-024-02252-z.
- ⁷⁹ LG SIDEM-GITMO “Il trattamento della graft-versus-host disease (GvHD) con terapie extracorporee non farmacologiche: aggiornamento 2022 delle raccomandazioni della Società Italiana di Emaferesi e Manipolazione Cellulare (SIDEM) e del Gruppo Italiano per il Trapianto di Midollo Osseo, cellule staminali emopoietiche e terapia cellulare (GITMO)”. Accessibile al sito: https://www.iss.it/documents/20126/8331678/LG-C010-SIDEM-GITMO_GvHD.pdf/44affb81-ec39-de47-68ef-6a25a3b5bf68?t=1707126387921
- ⁸⁰ Pierelli, L. et al. Extracorporeal photopheresis for the treatment of acute and chronic graft-versus-host disease in adults and children: best practice recommendations from an Italian Society of Hemapheresis and Cell Manipulation (SIDEM) and Italian Group for Bone Marrow Transplantation (GITMO) consensus process. *Transfusion* 53, 2340–2352 (2013).
- ⁸¹ Nygaard M, Wichert S, Berlin G, Toss F. Extracorporeal photopheresis for graft-vs-host disease: A literature review and treatment guidelines proposed by the Nordic ECP Quality Group. *Eur J Haematol.* 2020 May;104(5):361-375.
- ⁸² Abu-Dalle I, Reljic T, Nishihori T, et al. Extracorporeal photopheresis in steroid-refractory acute or chronic graft-versus-host disease: results of a systematic review of prospective studies. *Biol Blood Marrow Transplant.* 2014;20(11):1677-1686.
- ⁸³ Solh MM, Farnham C, Solomon SR, Bashey A, Morris LE, Holland HK, Zhang X. Extracorporeal photopheresis (ECP) improves overall survival in the treatment of steroid refractory acute graft-versus-host disease (SR aGvHD). *Bone Marrow Transplant.* 2023 Feb;58(2):168-174.
- ⁸⁴ Velickovic VM, McIlwaine E, Zhang R, Spelman T. Adverse events in second- and third-line treatments for acute and chronic graft-versus-host disease: systematic review. *Ther Adv Hematol.* 2020 Dec 8;11:2040620720977039.
- ⁸⁵ P. López de Ugarriza, P.C. Tamayo Arroyo, E. Martínez Revuelta. Treatment of graft-versus-host disease with extracorporeal photopheresis. Experience in a center. *Bone Marrow Transplantation* 57:100–416 (2022); P203.
- ⁸⁶ Bolaños-Meade J, Logan BR, Alousi AM, Antin JH, Barowski K, Carter SL, Goldstein SC, Hexner EO, Horowitz MM, Lee SJ, Levine JE, MacMillan ML, Martin PJ, Mendizabal AM, Nakamura R, Pasquini MC, Weisdorf DJ, Westervelt P, Ho VT. Phase 3 clinical trial of steroids/mycophenolate mofetil vs steroids/placebo as therapy for acute GVHD: BMT CTN 0802. *Blood.* 2014 Nov 20;124(22):3221-7; quiz 3335.

-
- ⁸⁷ Parfitt JR, Jayakumar S, Driman DK. Mycophenolate mofetil-related gastrointestinal mucosal injury: variable injury patterns, including graft-versus-host disease-like changes. *Am J Surg Pathol*. 2008 Sep;32(9):1367-72.
- ⁸⁸ Luo C, Huang X, Wei L, Wu G, Huang Y, Ding Y, Huang Z, Chen J, Li X, Zou Y, Xu S. Second-line therapy for patients with steroid-refractory aGVHD: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Front Immunol*. 2023 Jun 20;14:1211171.
- ⁸⁹ Koc S, Leisenring W, Flowers ME, et al. Therapy for chronic graft-versus-host disease: a randomized trial comparing cyclosporine plus prednisone versus prednisone alone. *Blood* 2002; 100: 48–51.
- ⁹⁰ Sullivan KM, Witherspoon RP, Storb R, et al. Prednisone and azathioprine compared with prednisone and placebo for treatment of chronic graft-v-host disease: prognostic influence of prolonged thrombocytopenia after allogeneic marrow transplantation. *Blood* 1988; 72: 546–54.
- ⁹¹ Arora M, Wagner JE, Davies SM, et al. Randomized clinical trial of thalidomide, cyclosporine, and prednisone versus cyclosporine and prednisone as initial therapy for chronic graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 2001; 7: 265–73.
- ⁹² Yadav H, Peters SG, Keogh KA, et al. Azithromycin for the treatment of obliterative bronchiolitis after hematopoietic stem cell transplantation: a systematic review and meta-analysis. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 2264–69.
- ⁹³ Williams KM, Cheng GS, Pusic I, et al. Fluticasone, azithromycin, and montelukast treatment for new-onset bronchiolitis obliterans syndrome after hematopoietic cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant* 2016; 22: 710–16.
- ⁹⁴ Hakim A, Cooke KR, Pavletic SZ, Khalid M, Williams KM, Hashmi SK. Diagnosis and treatment of bronchiolitis obliterans syndrome accessible universally. *Bone Marrow Transplant* 2019; 54: 383–92.
- ⁹⁵ Bergeron A, Chevret S, Granata A, et al. Effect of azithromycin on airflow decline-free survival after allogeneic hematopoietic stem cell transplant: the ALLOZITHRO randomized clinical trial. *JAMA* 2017; 318: 557–66.
- ⁹⁶ Zeiser R, Polverelli N, Ram R, et al. Ruxolitinib for glucocorticoid-refractory chronic graft-versus-host disease. *N Engl J Med* 2021; 385: 228–38.
- ⁹⁷ Novitzky-Basso I, Linn SM, White J, et al. Propensity score matching analysis comparing the efficacy of Ruxolitinib to historical controls in second-line or beyond treatment for chronic GvHD after steroid failure. *Bone Marrow Transplant* 2023; 58: 1024–32.
- ⁹⁸ Novitzky-Basso I, Linn SM, White J, et al. Propensity score matching analysis comparing the efficacy of Ruxolitinib to historical controls in second-line or beyond treatment for chronic GvHD after steroid failure. *Bone Marrow Transplant* 2023; 58: 1024–32.
- ⁹⁹ Locatelli F, Antmen B, Kang HJ et al. Ruxolitinib in Pediatric Patients with Treatment-Naïve or Steroid-Refractory Chronic Graft-versus-Host Disease: Primary Findings from the Phase II REACH5 Study. Oral presentation at: EHA2023 Hybrid congress; June 8–11, 2023; Frankfurt, Germany
- ¹⁰⁰ Wang YM, Teusink-Cross A, Elborai Y, et al. Ruxolitinib for the Treatment of Chronic GVHD and Overlap Syndrome in Children and Young Adults. *Transpl* 2022; 106(2): 412-419.
- ¹⁰¹ Flowers ME, Apperley JF, van Besien K, Elmaagacli A, Grigg A, Reddy V, Bacigalupo A, Kolb HJ, Bouzas L, Michallet M, Prince HM, Knobler R, Parenti D, Gallo J, Greinix HT. A multicenter prospective phase 2 randomized study of extracorporeal photopheresis for treatment of chronic graft-versus-host disease. *Blood*. 2008 Oct 1;112(7):2667-74.
- ¹⁰² Greinix HT, van Besien K, Elmaagacli AH, Hillen U, Grigg A, Knobler R, Parenti D, Reddy V, Theunissen K, Michallet M, Flowers ME; UVADEX Chronic GVHD Study Group. Progressive improvement in cutaneous and extracutaneous chronic graft-versus-host disease after a 24-week course of extracorporeal photopheresis--results of a crossover randomized study. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2011 Dec;17(12):1775-82.
- ¹⁰³ Linn, S. M., Novitzky-Basso, I., Shin, E., et al. Propensity Score Matching Analysis Comparing Extracorporeal Photopheresis (ECP) Vs Best Available Therapy in Third Line or Later Treatment of Chronic Graft-Versus-Host Disease (cGVHD). *Blood* 2021: 138, 3896.

-
- ¹⁰⁴ Olivieri J, Manfredi L, Postacchini L, Tedesco S, Leoni P, Gabrielli A, Rambaldi A, Bacigalupo A, Olivieri A, Pomponio G. Consensus recommendations for improvement of unmet clinical needs--the example of chronic graft-versus-host disease: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Haematol.* 2015 Jul;2(7):e297-305.
- ¹⁰⁵ Cutler C, Lee SJ, Arai S, et al. Belumosudil for chronic graft-versus-host disease after 2 or more prior lines of therapy: the ROCKstar Study. *Blood* 2021; 138: 2278–89.
- ¹⁰⁶ Jagasia M, Lazaryan A, Bachier CR, et al. ROCK2 inhibition with belumosudil (KD025) for the treatment of chronic graft-versus-host disease. *J Clin Oncol* 2021; 39: 1888–98.
- ¹⁰⁷ Lee SJ, Cutler C, Blazar BR, Tu A, Yang Z, Pavletic SZ. Correlation of patient-reported outcomes with clinical organ responses: data from the belumosudil chronic graft-versus-host disease studies. *Transplant Cell Ther* 2022; 28: 700.e1–6.
- ¹⁰⁸ DeFilipp Z, Kim HT, Yang Z, et al. Clinical response to belumosudil in bronchiolitis obliterans syndrome: a combined analysis from 2 prospective trials. *Blood Adv* 2022; 6: 6263–70.
- ¹⁰⁹ Doki N, Toyosaki M, Shiratori S, et al. An open-label, single-arm, multicenter study of ibrutinib in Japanese patients with steroid-dependent/refractory chronic graft-versus-host disease. *Transplant Cell Ther* 2021; 27: 867.e1–9.
- ¹¹⁰ Miklos D, Cutler CS, Arora M, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy. *Blood* 2017; 130: 2243–50.
- ¹¹¹ Waller EK, Miklos D, Cutler C, et al. Ibrutinib for chronic graft-versus-host disease after failure of prior therapy: 1-year update of a phase 1b/2 study. *Biol Blood Marrow Transplant* 2019; 25: 2002–07.
- ¹¹² Carpenter PA, Kang HJ, Yoo KH. Ibrutinib Treatment of Pediatric Chronic Graft-versus-Host Disease: Primary Results from the Phase 1/2 iMAGINE Study. *Transplant Cell Ther* 2022; 28(11): 771.e1-771.e10.
- ¹¹³ Salhotra A, Sandhu K, O'Hearn J et al. A critical review of belumosudil in adult and pediatric patients with chronic graft-versus-host disease. *Expert Rev Clin Immunol* 2023; 19(3): 241-251.
- ¹¹⁴ Guyatt GH, Schünemann HJ, Djulbegovic B, Akl EA. Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol.* 2015 May;68(5):597-600.
- ¹¹⁵ Manuale Operativo SNLG. Accessibile al sito: <https://www.iss.it/documents/20126/7949265/Manuale+Metodologico+-+marzo+2023.pdf/>
- ¹¹⁶ <https://www.ebmt.org/sites/default/files/2020-12/MED-ABFormsManual.pdf>
- ¹¹⁷ Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ.* 2017 Sep 21;358:j4008.